



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES DENTÁRIOS EM DOENTES COM OSTEOPOROSE

Trabalho submetido por
Andreia Luísa Pascoal Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES DENTÁRIOS EM DOENTES COM OSTEOPOROSE

Trabalho submetido por
Andreia Luísa Pascoal Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Nuno Laranjeira

outubro de 2017

Agradecimentos

Devo o meu profundo agradecimento ao meu orientador Prof. Doutor Nuno Laranjeira, cuja disponibilidade, profissionalismo, preocupação e rigor foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e a todos os Professores pelo papel que desempenharam na minha formação académica.

A toda a equipa MD Clínica, por todo o apoio, conselhos e motivação que me transmitiram ao longo destes 5 anos. Por me terem ajudado a crescer pessoal e profissionalmente e por me terem acompanhado em todas as etapas de um percurso do qual fazem parte.

A todos os meus amigos por toda a amizade, motivação e força que me deram.

À minha tia Flora pela preocupação demonstrada e por todo o apoio prestado.

Resumo

A reabilitação com implantes dentários é considerada a opção de tratamento de eleição para reabilitar a maxila e/ou mandíbula, total ou parcialmente edêntulas.

Apesar das elevadas taxas de sobrevivência têm sido relatadas complicações relacionadas com os implantes dentários.

O sucesso clínico dos implantes depende da eficácia da osteointegração (união directa entre o osso e a superfície do implante de titânio quando submetido a uma carga funcional) que por sua vez é influenciada, entre outros factores, pela densidade óssea.

A osteoporose, doença do sistema esquelético caracterizada por uma diminuição da densidade óssea e redução da capacidade regenerativa do osso, representa um potencial factor de risco para a reabilitação com implantes dentários. Considera-se que esta doença pode modificar a densidade e a formação óssea de tal forma que o processo de osteointegração fique comprometido. A classe de fármacos mais utilizada e efetiva para o tratamento da osteoporose, os bifosfonatos, também merece especial atenção.

Os estudos analisados concluem que a reabilitação com implantes dentários permanece uma opção de tratamento viável para os doentes com osteoporose. Contudo, demonstram uma relação entre a densidade óssea e a estabilidade primária dos implantes, sendo aconselhado existirem tempos de cicatrização mais longos.

Salienta-se a necessidade de mais estudos, com uma maior homogeneidade entre si, com uma maior amostra de participantes e com um tempo de *follow-up* superior para fornecer informações sobre os resultados a longo prazo.

Relativamente à terapêutica com bifosfonatos, os estudos analisados concluem que os bifosfonatos não são prejudiciais para a osteointegração dos implantes dentários. Contudo, casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso destes fármacos são relatados nalguns estudos, enquanto noutros tal efeito adverso não se verifica.

É importante analisar a história médica do doente e caso a terapia com bifosfonatos seja confirmada é importante saber a duração do tratamento e a via de administração.

Palavras-chave: Implantes dentários; osteoporose; osteointegração; bifosfonatos

Abstract

The rehabilitation with dental implants is considered the treatment of choice to rehabilitate the maxilla and / or jaw, totally or partially edentulous.

Despite the high survival rates, complications related to dental implants have been reported.

The clinical success of implants depends on the efficacy of osseointegration (direct union between the bone and the surface of the titanium implant when subjected to a functional load), which in turn is influenced, among other factors, by bone density.

Osteoporosis, a disease of the skeletal system characterized by a decrease in bone density and reduced bone regenerative capacity, represents a potential risk factor for rehabilitation with dental implants. It is considered that this disease can modify the density and the bone formation in such a way that the process of osseointegration is compromised. The class of drugs most used and effective for the treatment of osteoporosis, bisphosphonates, also deserves special attention.

The studies analyzed conclude that dental implant rehabilitation remains a viable treatment option for patients with osteoporosis. However, they demonstrate a relationship between bone density and the primary stability of the implants, and it is recommended to have longer healing times.

There is a need for more studies, with greater homogeneity among them, with a larger sample of participants and a longer follow-up time to provide information on the long-term results.

Regarding bisphosphonate therapy, the studies analyzed conclude that bisphosphonates are not harmful to the osseointegration of dental implants. However, cases of osteonecrosis of the jaw associated with the use of these drugs are reported in some studies, while in others such adverse effects do not occur.

It is important to examine the patient's medical history and if bisphosphonate therapy is confirmed, it is important to know the duration of treatment and the route of administration.

Keywords: Dental implants; osteoporosis; osseointegration; bisphosphonates

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
1.Reabilitação oral com implantes dentários	17
1.1.Tecido ósseo	17
1.1.1 Remodelação óssea	18
1.1.2 Metabolismo ósseo	19
1.1.3 Classificações do tecido ósseo da maxila e mandíbula de acordo com a densidade	20
1.2.História da implantologia	22
1.3. Diferença entre um implante dentário e um dente natural	24
1.4. Protocolos cirúrgicos de implantes	25
1.5. Osteointegração	27
1.5.1. Fase exsudativa	28
1.5.2. Fase inflamatória	28
1.5.3. Fase proliferativa	28
1.5.3. Fase de remodelação	29
1.6. Insucessos relacionados com os implantes dentários	29
2. Osteoporose	34
2.1. Classificação	34
2.2. Epidemiologia e prevalência	35
2.3. Etiopatogenia e factores de risco	37
2.3.1. Idade e género	38
2.3.2. Antecedentes familiares de fracturas	38
2.3.3. Tabaco e álcool	39
2.3.4. Glucocorticóides	39

2.4. Fisiopatologia	42
2.4.1. Osteoporose pós-menopáusia	42
2.4.2. Osteoporose induzida por glucocorticóides	43
2.5. Diagnóstico e avaliação do risco de fractura	44
2.6. Manifestações clínicas	46
2.7. Abordagem Terapêutica	47
2.7.1. Terapêutica farmacológica	47
2.7.2. Terapêutica não farmacológica	52
2.7.3 Osteonecrose dos maxilares associada à medicação	53
2.8. A osteoporose e a cavidade oral	56
3. Reabilitação com implantes dentários em doentes com osteoporose	58
3.1. Discussão	70
III. CONCLUSÃO	77
IV. BIBLIOGRAFIA	79

Índice de Figuras

Figura 1- Processo de remodelação óssea	19
Figura 2- Classificação de Lekholm & Zarb (1985).	21
Figura 3- Classificação de Misch (1988).....	21
Figura 4- Diferença entre um dente natural (primeira imagem) e um implante dentário (segunda imagem).....	25
Figura 5- Osteointegração: observa-se o contacto íntimo entre o óxido de titânio com o osso, sem qualquer tecido mole interposto	29
Figura 6- Peri-implantite. (a) Fotografia que mostra um implante a ser afectado por uma peri-implantite; (b) Radiografia periapical do implante apresentado em (a).....	31
Figura 7- Taxa de sobrevivência da reabilitação com implantes dentários relacionados com o tipo de osso, segundo a classificação de Lekholm & Zarb (1985), de acordo com estudos realizados	33
Figura 8- Diferença entre um osso saudável e um osso osteoporótico.....	34
Figura 9 – Principais acções do excesso de GC no sistema ósseo	44
Figura 10- Raio-x no qual se podem observar fracturas vertebrais.....	47
Figura11 – Osso mandibular necrótico exposto	53

Índice de Tabelas

Tabela 1- Localizações comuns e sensação tátil, aquando a perfuração do osso com a broca dos 4 tipos de osso, de acordo com Misch	22
Tabela 2 – Número (em milhares) de mulheres com osteoporose, de acordo com a idade, nos maiores países da UE	36
Tabela 3 – Fatores de risco para a osteoporose	37
Tabela 4 – Medicação e doenças que contribuem para a perda óssea e fracturas associadas	41
Tabela 5 – Critérios para a realização do DEXA	45
Tabela 7 – Estádios da ONM e estratégias terapêuticas de acordo com a AAOMS	55
Tabela 8 – Resumo do estudo realizado por Temmerman et al.....	61
Tabela 9 – Características dos 4316 pacientes reabilitados com implantes dentários entre 2004 a 2014 na Academia de Implantologia Oral de Viena.....	62
Tabela 10 – Resumo dos estudos analisados por Chen et al.	66

Lista de Siglas

AAOMS – *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ADA – *American Dental Association*

ATP – Adenosina Trifosfato

BFs – Bifosfonatos

C/EBPs - *CCAAT/enhancer binding proteins*

CTX- C-telopeptídeo

DEXA - Absortometria com raios- X de dupla energia

DGS - Direção Geral da Saúde

DMO - Densidade Mineral Óssea

DP- Doença Periodontal

EUA- Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FRAX - *Frature Risk Assessment Tool*

GC – Glucocorticóides

IF- β – Interferon β

IL - Interleucina

IV – Intravenoso

LPO- Ligamento Periodontal

M-CSF- Factor estimulante de colónias de macrófagos

MSREs - Moduladores selectivos do receptor de estrogénio

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONM – Osteonecrose dos Maxilares

ONMAB - Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

ONMAM - Osteonecrose dos maxilares associada à medicação

OPG – Osteoprotegerina

P1NP - Propeptídeo aminoterminal do colagénio tipo 1

PPAR- *Peroxisome proliferator-activated receptor*

PTH - Hormona Paratiroideia

RANK - Receptor activador do factor nuclear kappa B

RANKL – Ligante do receptor activador do factor nuclear kappa B

TRE - Terapia de reposição de estrogénio

TRH - Terapia de reposição hormonal

UE – União Europeia

UI – Unidades Internacionais

I. INTRODUÇÃO

O aumento da esperança média de vida traz consigo desafios na saúde oral. Uma das consequências do envelhecimento é a perda de dentes, sendo que 35% da população mundial é edêntula. Os implantes dentários constituem a opção de tratamento de eleição para a reabilitação das zonas edêntulas (Alghamdi & Jansen, 2013).

A reabilitação oral com implantes dentários é uma opção terapêutica que permite reabilitar pacientes parcial ou totalmente edêntulos, suportando os vários tipos de prótese (Smeets et al., 2016). Tem como objectivos primordiais restabelecer a função mastigatória; deglutição; fala; melhorar a estabilidade das próteses; preservar o osso e tecido mole remanescente e contribuir para o bem-estar social e psicológico dos doentes (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2017).

Esta opção terapêutica ganhou relevo com os trabalhos do Professor Per-Ingvar Brånemark e da sua equipa, tendo tido início na década de 50. O Professor Brånemark descobriu que câmaras de titânio ficavam permanentemente incorporadas no osso, verificando que o titânio ficava aderido ao osso sem sofrer rejeição (Brånemark, Brånemark, Rydevik, & Myers, 2001; Gaviria, Salcido, Guda, & Ong, 2014). Brånemark introduziu assim o conceito de osteointegração, definindo este fenómeno como sendo a união directa, funcional e estrutural entre o osso e a superfície do implante de titânio quando submetido a uma carga funcional. Mais tarde também considerou que um implante se encontrava osteointegrado quando não existia nenhum movimento progressivo entre o implante e o osso com o qual se encontrava em contacto directo (Brånemark et al., 2001).

O Professor Brånemark aplicou este conceito em medicina dentária, tendo iniciado estudos em humanos em 1965 e reportado os mesmos em 1977 (Karthik, Sivakumar, Sivaraj, & Thangaswamy, 2013; Misch, 2005).

A reabilitação oral com implantes de titânio é considerada actualmente uma opção de tratamento fiável (Smeets et al., 2016) que ao longo dos anos tem aumentado a sua popularidade e tem sido uma modalidade de tratamento difundida e bem aceite (Temmerman, Rasmusson, Kübler, Thor, & Quirynen, 2015), apresentando uma taxa de sobrevivência de 95% (em casos de reabilitações unitárias) (Gaviria et al., 2014).

Porém, complicações relacionadas com os implantes dentários continuam a ser relatadas em vários estudos (Chen et al., 2013). Essas complicações têm sido fraca

estabilidade do implante dentário (Gaviria et al., 2014). Como tal, doenças metabólicas adquiridas que se podem manifestar nos maxilares através de perda óssea, como a osteoporose, requerem especial atenção (AAOMS, 2017).

A osteoporose é uma doença de elevada prevalência em todo o mundo, que apesar de poder afectar pessoas de todas as idades, afecta principalmente as pessoas idosas, sobretudo o sexo feminino (Mellado-Valero, Ferrer-García, Calvo-Catalá, & Labaig-Rueda, 2010).

Nesta doença ocorre uma diminuição da densidade óssea; uma diminuição da capacidade regenerativa do osso, e consequentemente um aumento da fragilidade do sistema ósseo e uma susceptibilidade acrescida a fracturas (Mellado-Valero et al., 2010; Tabatabaei-Malazy et al., 2017). Como tal, as características metabólicas e morfológicas do osso osteoporótico são consideradas condições desfavoráveis para a estabilidade primária; fixação biológica e, portanto, para a osteointegração do implante dentário, fazendo levantar a questão de que se a osteoporose constituiu, ou não, um factor de risco para a reabilitação com implantes dentários (Merheb et al., 2016; von Wilmowsky, Moest, Nkenke, Stelzle, & Schlegel, 2014).

A classe de medicamentos de primeira linha para o tratamento da osteoporose, os bifosfonatos (BFs), também merece especial atenção (Danielson & Zamulko, 2015). A sua elevada prescrição a nível mundial, torna necessário avaliar a sua influência na osteointegração dos implantes dentários (Chadha, Ahmadiéh, Kumar, & Sedghizadeh, 2013).

Um efeito adverso significativo observado em doentes medicados com estes fármacos, a osteonecrose dos maxilares (ONM) (exposição de osso necrótico que persiste por um período superior a 8 semanas) (Jacobsen, Metzler, & Rössle, 2013), também deve ser avaliado, uma vez que têm sido observados casos de ONM aquando a realização de tratamentos dentários invasivos (de-Freitas et al., 2016).

Esta revisão da literatura tem como objectivo avaliar a relação entre a osteoporose e a taxa de sobrevivência dos implantes dentários e concluir se esta doença constituiu, ou não, uma contra-indicação para a reabilitação oral com implantes dentários.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na sua maioria nos motores de busca Pubmed e plataforma B-On. Foram também consultadas normas da Direcção Geral da Saúde e organizações internacionais das quais se destacam a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*; *American Dental Association* e *Food and Drug Administration*.

Procedeu-se também à consulta de 9 livros que abordavam temáticas relacionadas com o tema desta revisão da literatura.

Os artigos obtidos tiveram como critérios de busca as seguintes palavras-chave: *osteoporosis; dental implants; dental implants failures; osseointegration; osteoporosis and dental implants; osteoporosis and oral health*. Foram pesquisados preferencialmente artigos destes últimos 5 anos (2012-2017), não excluindo artigos com datas anteriores que apresentassem conteúdos relevantes para a realização deste trabalho. A pesquisa foi efectuada nas línguas inglesa e portuguesa.

II. DESENVOLVIMENTO

1. REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES DENTÁRIOS

1.1. Tecido ósseo

O osso é um tecido conjuntivo especializado e dinâmico que é constituído por matéria orgânica e matéria inorgânica (Rios & Giannobile, 2012). A parte orgânica consiste maioritariamente (90-95%) numa matriz de colagénio tipo I e contém também proteínas séricas como a albumina; proteínas de sinalização intracelular (trombospondina, osteopontina e fibronectina); proteínas de ligação ao cálcio (proteína Gla da matriz e osteoclastina) e proteoglicanos. A parte inorgânica é constituída na sua maioria por cristais de hidroxipatite, que contêm na sua constituição cálcio e fosfato, e em menor quantidade, por sódio, potássio e magnésio (Li, Ling Chau, Wang, & Leong, 2011; Otomo-Corgel, 2012).

Os osteoclastos; osteócitos e osteoblastos são as células constituintes do osso (Garnero, 2017) que através da sua cooperação e de factores produzidos localmente, asseguram a integridade da estrutura do sistema ósseo (Rios & Giannobile, 2012).

Os osteoblastos são as células derivadas das células mesenquimatosas responsáveis pela produção da parte orgânica da matriz e por mediar a sua mineralização. Esta matriz óssea recém-formada aprisiona alguns osteoblastos que se diferenciam em osteócitos (Casey, 2015; Insua, Monje, Wang, & Miron, 2017; Rios & Giannobile, 2012).

Os osteócitos são células derivadas da diferenciação dos osteoblastos, que se encontram presas dentro da matriz óssea mineralizada em espaços denominados “lacunas”. Estas células devido à sua rede de extensões citoplasmáticas, os dendritos, influenciam a actividade dos osteoclastos e osteoblastos através de vias de sinalização molecular (Casey, 2015; Insua, Monje, Wang, & Miron, 2017; Rios & Giannobile, 2012).

Os osteoclastos são células especializadas multinucleadas derivados das células progenitoras hematopoiéticas que têm a capacidade de aderir à superfície óssea por meio de integrinas para posteriormente secretar ácidos e enzimas, causando a

degradação dos componentes minerais e orgânicos do osso e cartilagem calcificada, sendo, portanto, responsáveis pela reabsorção óssea (Casey, 2015; Insua, Monje, Wang, & Miron, 2017; Rios & Giannobile, 2012).

De acordo com a sua estrutura, o osso pode ser classificado em osso cortical ou trabecular. O osso trabecular é crucial para o fornecimento de sangue (He, Zhao, Deng, Shang, & Zhang, 2015) e o osso cortical (que constitui 85% do esqueleto) tem uma função protectora e mecânica (Sarinho, Pinho, & Melo, 2017).

1.1.1 Remodelação óssea

O osso é um tecido dinâmico que é constantemente remodelado e renovado, possuindo a capacidade de responder às necessidades fisiológicas do organismo. Na idade adulta a percentagem de osso trabecular a ser substituído por osso recém-formado é superior à de osso cortical, sendo estas de 15% e 3% respectivamente (Li et al., 2011). Esta remodelação óssea ocorre devido aos processos de reabsorção óssea (mediado pelos osteoclastos) e formação de uma nova matriz óssea pelos osteoblastos (Repovich, Hamdy, Hudgins & Moore, 2017).

Na primeira fase desta remodelação dá-se a formação dos osteoclastos e consequentemente reabsorção óssea. Posteriormente as células mononucleares presentes na superfície do osso completam o processo de reabsorção e produzem sinais que iniciam a formação óssea. Por fim, as células mesenquimatosas diferenciam-se em osteoblastos responsáveis pela produção da parte orgânica da matriz (Rios & Giannobile, 2012) que, por sua vez, aprisiona alguns osteoblastos que se transformam em osteócitos (Casey, 2015).

O osso recém-formado demora aproximadamente 6 meses para adquirir a força e resistência do osso maduro (Casey, 2015). O processo de remodelação óssea descrito encontra-se ilustrado na figura 1.

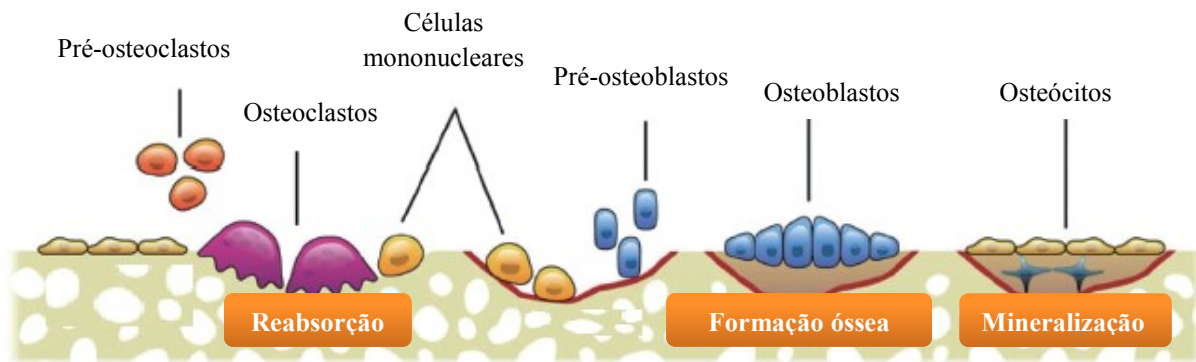


Figura 1- Processo de remodelação óssea (adaptado de Rios & Giannobile, 2012)

Este processo de remodelação está dependente de um sistema que envolve três factores: o receptor activador do factor nuclear kappa B (RANK), um receptor transmembranar; o ligante do receptor activador do factor nuclear kappa B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG) (Garnero, 2017; Rosenberg, 2010). O RANKL é uma molécula reguladora, secretada pelos osteoblastos; células da medula óssea e linfócitos, que promove a diferenciação, formação e sobrevivência dos osteoclastos ao ligar-se ao RANK, cuja principal fonte são os osteócitos. A OPG é um receptor solúvel para o RANKL, secretada pelos osteoblastos e outros tipos de células, que limita o desenvolvimento dos osteoclastos (Insua et al., 2017; Rosenberg, 2010).

1.1.2 Metabolismo ósseo

No que concerne ao seu metabolismo é importante referir a homeostase do cálcio, uma vez que tem uma grande relevância para os processos fisiológicos necessários para manter a saúde do tecido ósseo, pois contém 99% do cálcio do corpo humano adulto (Otomo-Corgel, 2012; Rios & Giannobile, 2012). A concentração de cálcio ionizado no sangue resulta de uma interação entre a calcitonina; vitamina D e hormona paratiroideia (PTH) (Rios & Giannobile, 2012).

A calcitonina é uma hormona polipeptídica produzida pelas células C da tiróide (Repovich et al., 2017). Possui um papel importante na regulação dos níveis de cálcio durante períodos de stress fisiológico como, por exemplo, no período da gravidez, e

actua directamente sobre os osteoclastos, inibindo a sua acção na reabsorção óssea (Das & Crockett, 2013).

A vitamina D, mais precisamente a sua forma activa (calcitriol ou 1,25 dihidroxivitamina D3) é responsável pela regulação da homeostase de cálcio e fosfato. A 1,25 dihidroxivitamina D3 promove também a absorção de cálcio no intestino, conduzindo à diminuição de secreção da PTH e a uma menor reabsorção óssea (Insua et al., 2017).

Para se transformar na sua forma activa, a vitamina D sofre primeiro uma hidroxilação no carbono 25, no fígado, passando a denominar-se 25-hidroxivitamina D3 e posteriormente uma 1 α -hidroxilação, nos rins, transformando-se na sua forma activa, a 1,25 dihidroxivitamina D3. Esta última hidroxilação é o passo mais regulado na produção da 1,25 dihidroxivitamina D3, no qual a enzima 1 α -hidroxilase assume um papel importante, uma vez que a sua actividade determina a quantidade de vitamina D funcional no organismo (Brenza & DeLuca, 2000). Existem muitos factores envolvidos na regulação da 1 α -hidroxilase, dos quais se destaca a PTH, que exerce a sua função ao activar esta enzima nos túbulos proximais do rim (Essig, 2016).

A PTH é um polipéptido secretado pelas glândulas paratireóides, constituído por 84 aminoácidos (Essig, 2016). Desempenha um papel importante na homeostase do cálcio, mantendo os níveis de cálcio dentro do intervalo fisiológico através do estímulo do sistema RANKL/RANK que, por sua vez, promove uma maior reabsorção óssea através do estímulo da actividade dos osteoclastos. Esta hormona também diminui a excreção de cálcio através da urina (Casey, 2015; Das & Crockett, 2013).

1.1.3 Classificações do tecido ósseo da maxila e mandíbula de acordo com a densidade

Relativamente à densidade óssea das classificações existentes a mais utilizada para avaliar a densidade óssea aquando da cirurgia oral com implantes dentários é a classificação de Lekholm & Zarb (1985) (figura 2) que descreve 4 tipos de densidade óssea (osso tipo I; tipo II; tipo III e tipo IV) de acordo com a proporção de osso cortical e osso trabecular (He et al., 2015; Ribeiro-Rotta, de Oliveira, Dias, Lindh, & Leles, 2014). Esta classificação é baseada na análise imagiológica; avaliação das proporções

de osso trabecular e cortical e através da sensação táctil subjetiva do médico aquando a perfuração do osso com a broca (Todisco & Trisi, 2005; Ribeiro-Rotta et al., 2014).

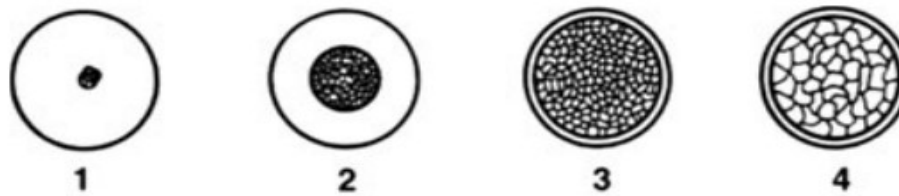


Figura 2- Classificação de Lekholm & Zarb (1985). (1) Osso tipo I – A maioria do osso residual é constituída por osso cortical (2) Osso tipo II – Presença de uma espessa camada de osso cortical que circunda o osso esponjoso (3) Osso tipo III- Presença de uma fina camada de osso cortical que circunda o osso esponjoso de densidade média (4) Osso tipo IV- Presença de uma fina camada de osso cortical que circunda o osso trabecular de baixa densidade (adaptado de Ribeiro-Rotta et al., 2014).

Mais tarde, em 1988, Misch preconizou 4 grupos de densidade óssea (descritos na figura 3) baseada nas características macroscópicas do osso cortical e trabecular que pode ser encontrado nas regiões edêntulas da maxila e mandíbula. Misch descreve também as localizações comuns e a sensação táctil destes diferentes tipos de densidade óssea, como descrito na tabela 1 (Misch, 2005).

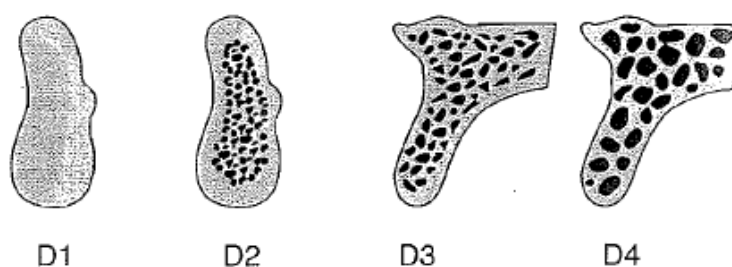


Figura 3- Classificação de Misch (1988). D1 – Presença de osso cortical denso; D2 – Osso cortical poroso denso e osso trabecular denso; D3- Osso cortical poroso e fino e osso trabecular fino; D4 – Quase não existe osso cortical e o osso trabecular fino ocupa quase todo o volume do osso (adaptado de Misch, 2005).

Tabela 1- Localizações comuns e sensação táctil, aquando a perfuração do osso com a broca dos 4 tipos de osso, de acordo com Misch (adaptado de Cavallaro et al., 2009; Misch, 2005).

Tipo de osso de acordo com a densidade óssea	Localização habitual	Sensação táctil
D1	Zona anterior da mandíbula – 6% Zona posterior da mandíbula – 3%	Perfuração de carvalho
D2	Zona anterior da mandíbula – 66% Zona posterior da mandíbula – 50% Zona anterior da maxila – 25%	Perfuração de pinheiro
D3	Zona anterior da maxila – 65% Zona posterior da maxila – 50%	Perfuração de madeira de balsa
D4	Zona posterior da maxila – 40%	Perfuração de esferovite

1.2. História da implantologia

A Implantologia é a segunda mais antiga área da medicina dentária, sendo precedida somente pela cirurgia, mais precisamente pelas extracções dentárias. O desejo de substituir os dentes perdidos tem-se manifestado ao longo de milhares de anos entre os diversos povos: os chineses há 4000 anos cravavam paus de bambu dentro do osso com o objectivo de colocar dentes fixos; no ano de 2000 antes de Cristo os egípcios usavam metais preciosos para o mesmo fim (Misch, 2005). Uma das primeiras evidências de implantes dentários é atribuída à civilização Maia: numa escavação arqueológica realizada em 1930, nas Honduras, foi descoberto um fragmento de mandíbula datado do ano 600 depois de Cristo que continha conchas do mar introduzidas no osso, esculpidas em forma de dentes, que tinham como objectivo substituir três incisivos inferiores ausentes (Abraham, 2014).

Na época medieval a reabilitação com implantes era realizada recorrendo a peças dentárias de seres da mesma espécie ou de espécie diferentes, o que resultava muitas

vezes em doenças infecciosas ou até mesmo mortes, o que fez com que esta prática não se tornasse muito popular (Gaviria et al., 2014).

Em 1809 J. Maggiolo introduziu um implante feito de ouro com a forma de uma raiz dentária, tendo sido posteriormente reabilitado com uma coroa. Infelizmente, após esta reabilitação observou-se uma grande inflamação gengival. Durante este período foram testados outros materiais como a prata e a porcelana (Abraham, 2014), observando-se que estes materiais causavam reacções inflamatórias ou de corpo estranho com a consequente formação de tecido fibroso (von Wilmowsky et al., 2014).

A implantologia moderna teve início na Segunda Guerra Mundial quando o Dr Norman Goldberg pensou na hipótese da utilização de metais que eram usados para substituir outras partes do corpo, em reabilitações dentárias. Em 1948, juntamente com o Dr Aaron Gershkoff, produziu o primeiro implante sub-periosteal bem-sucedido (Gaviria et al., 2014).

O grande avanço da implantologia deu-se sobretudo devido ao Professor Per-Ingvar Brånemark quando juntamente com os seus colaboradores, na universidade de Gotemburgo, em 1952, ao estudar a microcirculação no osso usando câmaras de titânio inseridas na tíbia de coelhos verificou que estas ficavam de tal modo incorporadas no osso que estes dois componentes não poderiam ser separados sem que ocorresse uma fractura. O Professor Brånemark chamou a esta união entre osso e titânio de “osteointegração”. Mais tarde, nos anos 60, o Professor Brånemark estudou este fenómeno em cães e considerou que esta integração entre osso e titânio poderia ser pertinente para suportar próteses dentárias a longo prazo (Byrne, 2014; Brånemark et al., 2001; Karthik, Sivakumar, Sivaraj, & Thangaswamy, 2013).

Em 1965 o professor Brånemark colocou os primeiros implantes de titânio, cujo objectivo foi substituir os dentes ausentes da mandíbula de uma paciente de 34 anos. No total foram colocados 4 implantes que duraram mais de 40 anos (Gaviria et al., 2014). Posteriormente, em 1976, o fenómeno de osteointegração foi comprovado histologicamente por Schroeder (Bedrossian, 2011). Em 1977 o professor Brånemark publicou o primeiro artigo da implantologia moderna, no qual foi relatado o primeiro estudo longitudinal a longo prazo neste campo (Geng, Xu & Yan, 2008).

Em Maio de 1982, na conferência de Toronto sobre osteointegração na prática clínica em medicina dentária, o Professor Bränemark apresentou os resultados dos seus 15 anos de estudos em animais e humanos. Nesse mesmo ano a *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de implantes dentários de titânio (Gaviria et al., 2014).

Actualmente o titânio e as suas ligas devido à sua biocompatibilidade; resistência à corrosão e ausência de resposta inflamatória nos tecidos peri-implantares é o material mais favorável a ser usado para a substituição de raízes perdidas no osso alveolar humano (von Wilmowsky et al., 2014).

Antes de surgir esta opção terapêutica os pacientes eram reabilitados com os tratamentos disponíveis, nomeadamente as próteses removíveis (totais ou parciais) e as próteses fixas (pontes suportadas por peças dentárias). Porém, estas opções muitas das vezes não são o meio de tratamento mais adequado: as próteses removíveis para além de contribuírem para a perda de osso remanescente, não são toleradas por muitos pacientes e as próteses fixas obrigam ao desgaste dos dentes pilares (Lindh, Oliveira, Leles, do Carmo Matias Freire, & Ribeiro-Rotta, 2014).

1.3. Diferença entre um implante dentário e um dente natural

A diferença fundamental entre um implante e um dente natural reside no facto de o dente natural possuir um ligamento periodontal (LPO) (Byrne, 2014). O LPO é um órgão resiliente especializado, essencial para o movimento dentário fisiológico em todas as direcções, que fixa o dente ao tecido ósseo dos maxilares; mantém a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade oral; evita a reabsorção dentária e proporciona sensibilidade proprioceptiva e táctil.

Um implante dentário não tem qualquer órgão ou mecanismo de suporte, encontrando-se anquilosado ou fixado ao osso (Byrne, 2014; Lindhe, 2003). Um implante osteointegrado apresenta uma menor vascularização e uma quase total falta de inervação, em contraste com o dente que apresenta uma abundante vascularização e inervação do LPO (figura 4) (Albrektsson et al, 2013).

A percepção sensorial do implante dentário parece vir principalmente da sensibilidade dos dentes naturais oponentes, quando presentes, ou secundariamente de tecidos moles circunjacentes; articulação temporomandibular e músculos mastigatórios (Byrne, 2014).

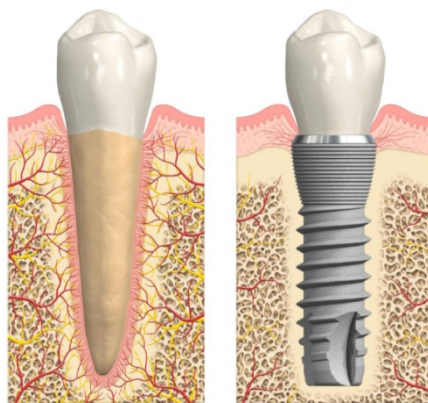


Figura 4- Diferença entre um dente natural (primeira imagem) e um implante dentário (segunda imagem) (Albrektsson, et al, 2013).

1.4. Protocolos cirúrgicos de implantes

O protocolo cirúrgico influencia a estabilidade a longo termo dos implantes dentários. Existem vários protocolos disponíveis: protocolo de carga imediata; carga precoce e carga tardia (Heinemann, Hasan, Bourauel, Biffar, & Mundt, 2015).

Em 1985 o Professor Bränemark e os seus colaboradores, após a introdução do conceito de osteointegração, desenvolveram um protocolo cirúrgico para a colocação de implantes. Este protocolo compreende dois tempos cirúrgicos: no primeiro tempo cirúrgico os implantes permanecem submersos 3 meses na mandíbula e 6 meses na maxila, de forma a permitir a cicatrização. Posteriormente é realizada uma segunda cirurgia para expor os implantes (Bedrossian, 2011; Misch, 2005) e posteriormente é colocada a prótese definitiva (Han, Mangano, Mortellaro, & Park, 2016).

Defendia-se que era necessário existir um período livre de carga para obter osso mineralizado na interface osso-implante. Acreditava-se também que a aplicação de uma força ao implante durante o período de cicatrização poderia causar um encapsulamento fibroso e poderia haver a perda do implante dentário (Han et al., 2016). Contudo, este protocolo cirúrgico traz algumas desvantagens: requer um período de tratamento mais longo; múltiplas cirurgias e desconforto em usar prótese removível (quando é o caso) durante o tempo de cicatrização. Exigiu-se, assim, que novos protocolos fossem

desenvolvidos de forma a reduzir o tempo de cicatrização e tornar a técnica cirúrgica mais simples (Luongo et al., 2014; Yildiz, Zortuk, Kiliç, & Dinçel, 2016). Deste modo, começaram a ser realizados estudos com o objectivo de avaliar se seria possível existir a cicatrização e osteointegração sob cargas funcionais, o que levou à introdução do conceito de carga imediata (Han et al., 2016). Actualmente, os implantes dentários são colocados em carga imediata ou carga precoce muito frequentemente, principalmente em mandíbulas totalmente edêntulas com uma boa densidade óssea (Esposito et al., 2015).

Em 2002 num congresso em Barcelona, Espanha, foram propostas definições que, por sua vez, foram aprovadas por Aparicio e os seus colaboradores. Segundo estas definições o conceito de carga imediata aplica-se quando o implante é colocado em carga no mesmo dia da intervenção cirúrgica. O conceito de carga precoce aplica-se quando o implante dentário é colocado em carga já numa segunda fase, mais cedo que o período de carga convencional. No protocolo de carga convencional o implante é colocado em carga já numa segunda fase, 3 a 6 meses após a intervenção cirúrgica e no protocolo de carga tardia o implante é colocado em carga mais tardiamente que o tempo de carga convencional (Aparicio, Eng, & Sennerby, 2002).

Em 2003, no congresso do *International Team for Implantology*, na Suíça, as definições de carga imediata e precoce foram modificadas. Sugeriu-se que o conceito de carga imediata se aplicasse quando um implante fosse colocado em carga num máximo de 48 horas após intervenção cirúrgica, encontrando-se em contacto com os dentes oponentes. Quando ao conceito de carga precoce considerou-se que se aplicasse quando um implante fosse colocado em carga em pelo menos 48 horas após intervenção cirúrgica, não excedendo os 3 meses (Weber et al., 2009).

Em 2009 Weber et al., também apresentaram modificações para os diferentes tempos de carga. Segundo estes autores no protocolo de carga imediata o implante dentário é colocado em carga no máximo até 1 semana após a cirurgia. Também consideram que no protocolo de carga precoce o implante dentário é colocado em carga entre 1 semana a 2 meses após a cirurgia e consideram que o conceito de carga convencional se aplica quando o implante é colocado em carga num período superior a 2 meses após a cirurgia (Weber et al., 2009).

Luongo et al. realizaram um estudo onde compararam a taxa de sobrevivência de reabilitações unitárias com implantes dentários entre os diferentes protocolos de cirurgicos. No protocolo de carga imediata o implante dentário foi colocado em carga funcional imediatamente após o acto cirurgico; no protocolo de carga precoce o implante dentário foi colocado em carga 3 semanas após a cirurgia e no de carga tardia o implante dentário foi colocado em carga 4 meses após a cirurgia. Os autores não encontraram diferenças na taxa de sobrevivência dos implantes dentários entre estes 3 protocolos cirúrgicos (Luongo et al., 2014).

Sethi & Kaus também concluíram que o protocolo de carga imediata tem demonstrado uma elevada eficácia, o que, segundo os autores, é consistente com outros estudos realizados. Contudo, os autores salientam que para a aplicação do protocolo de carga imediata é necessário existir uma estabilidade primária adequada (Sethi & Kaus, 2017).

1.5. Osteointegração

Após os implantes dentários serem inseridos no osso ocorre uma sequência de respostas imuno-inflamatórias para atingir a osteointegração (Insua et al., 2017).

A osteointegração pode ser definida como “a coexistência estrutural e funcional contínua, possivelmente de forma simbiótica, entre tecidos biológicos diferenciados, adequadamente remodelados e componentes sintéticos definidos e controlados, proporcionando funções clínicas específicas e duradouras sem iniciar mecanismos de rejeição”, o que se traduz na prática clínica por um mecanismo de ancoragem, no qual componentes não-vitais podem ser incorporados com confiança num osso vivo, persistindo em todas as condições normais de carga (figura 4) (Brånemark et al., 2001).

Este processo compreende uma série de mecanismos fisiológicos complexos desencadeados pela perfuração da cavidade ao colocar um implante, que constitui uma agressão traumática ao tecido ósseo (Smeets et al., 2016; Terheyden, Lang, Bierbaum, & Stadlinger, 2012).

Estes mecanismos podem ser divididos em quatro fases: fase exsudativa; fase inflamatória; fase proliferativa e fase de remodelação (Terheyden et al., 2012).

1.5.1. Fase exsudativa

A fase exsudativa tem uma duração de minutos a horas e inicia-se com o trauma cirúrgico provocado pelo preparo de leito implantar seguido pela colocação do implante, que provoca a activação das proteínas; factores de crescimento e de diferenciação que se encontram armazenados na matriz óssea (Geng et al., 2008; Terheyden et al., 2012). Imediatamente após a colocação do implante, a sua superfície interage com moléculas de água e com iões, que são seguidos por proteínas como a albumina; fibrina e globulinas. Através desta absorção de proteínas as células são capazes de aderir à superfície de titânio. Nos locais com lesão vascular formam-se agregados de plaquetas para fechar as lesões, e algumas moléculas bioativas como a trombina, trombospondina e ADP são formadas (Terheyden et al., 2012).

1.5.2. Fase inflamatória

A fase inflamatória começa aproximadamente 10 minutos após a cirurgia e dura 48h, tendo início com a activação dos leucócitos e das plaquetas, havendo a libertação de factores de crescimento. Existe a formação de uma rede de fibrina aderida à superfície do implante e as células osteoprogenitoras anexam-se à sua superfície através das integrinas (Byrne, 2014; Terheyden et al., 2012). A formação de nova matriz extracelular e a angiogénese marcam o início da fase proliferativa (Terheyden et al., 2012).

1.5.3. Fase proliferativa

A duração desta fase varia entre alguns dias a algumas semanas (Terheyden et al., 2012). Em 48-72 horas ocorre angiogénese, sendo seguida pela granulação que ocorre ao longo de 3 semanas. Durante 4-6 semanas ocorre a osteogénese, processo que é estimulado por agentes indutivos que são libertados, tais como a proteína óssea morfogenética (Byrne, 2014). Durante 7 dias é formado tecido ósseo imaturo (Terheyden et al., 2012), caracterizado por ter uma baixa densidade mineral óssea (DMO); inúmeros osteócitos e uma orientação aleatória das fibras de colagénio (Geng et al., 2008). O implante é passivamente estabilizado na ferida óssea através do atrito com os contactos ósseos primários, ganhando assim uma estabilidade que vai ser muito importante nos primeiros dias após a inserção do implante no osso (Terheyden et al.,

2012). Esta estabilidade primária é extremamente importante, uma vez que é considerada o factor determinante da osteointegração (Merheb et al., 2016). Este tecido ósseo imaturo na próxima e última fase, fase de remodelação, é removido pelos osteoclastos e substituído pelo osso lamelar denso (Byrne, 2014; Geng et al., 2008).

1.5.3. Fase de remodelação

Nesta fase há a substituição do tecido ósseo imaturo por um tecido ósseo mais elaborado e resistente, cujas fibras de colagénio se encontram organizadas em camadas paralelas, o osso lamelar (Geng et al., 2008). A deposição óssea máxima é obtida em 3-4 meses (Byrne, 2014). A estabilidade secundária de um implante dentário depende em grande parte do grau de formação deste novo osso na interface osso-implante. No fim desta fase 60% a 70% da superfície do implante encontra-se rodeada de osso (Smeets et al., 2016).

A osteointegração, ou seja, esta conexão direta desses implantes ao osso hospedeiro circundante (figura 5) é uma boa indicação do sucesso clínico dos implantes dentários. É influenciada pela densidade do osso; design do implante e técnica cirúrgica (Hernandez-Cortes et al., 2014).

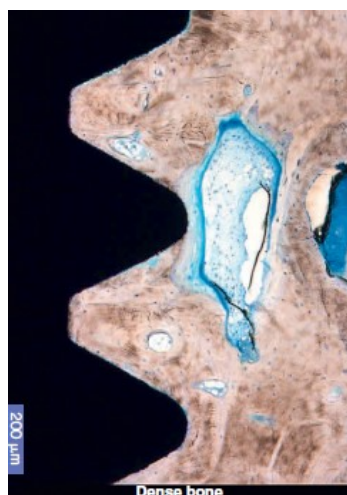


Figura 5- Osteointegração: observa-se o contacto íntimo entre o óxido de titânio com o osso, sem qualquer tecido mole interposto (Bedrossian, 2011).

1.6. Insucessos relacionados com os implantes dentários

Apesar da alta taxa de sucesso dos implantes dentários endósseos existem complicações relacionadas com os mesmos (Sakka, 2012).

Segundo os critérios propostos por Albrektsson et al., em 1986, todas as situações em que o implante apresente mobilidade e uma perda óssea vertical de mais de 0,2mm após o 1º ano de carga; exista evidência de uma imagem radiográfica radiotransparente compatível com peri-implantite e o doente apresente sinais clínicos persistentes e/ou irreversíveis como dor; parestesia; neuropatias e infecção são consideradas situações que se traduzem em fracassos implantares (Albrektsson, Zarb, Worthington, & Eriksson, 1986; Karthik et al., 2013; Sakka, 2012).

Segundo Esposito et al. as complicações relacionadas com os implantes dentários podem ser divididas em: iatrogénicas; mecânicas; biológicas e em complicações relacionadas com a adaptação inadequada por parte do paciente. Estas últimas relacionam-se com insatisfação relativa à estética por parte do paciente, problemas psicológicos e fonéticos (Esposito, Hirsch, Lekholm, & Thomsen, 1998; Sakka, 2012).

Nas complicações iatrogénicas o implante embora esteja osteointegrado encontra-se mal-posicionado, o que o impede de ser utilizado como unidade de ancoragem (Esposito et al., 1998).

As complicações mecânicas estão relacionadas com os componentes dos implantes e estruturas relacionadas, como o diâmetro do implante dentário; comprimento e características da sua superfície (Esposito et al., 1998; Tsolaki, Madianos, & Vrotsos, 2009).

O comprimento (que varia de 6mm a 20mm) e diâmetro do implante dentário (que varia geralmente de 3mm a 7mm) influenciam a distribuição do stress na interface osso-implante, bem como as taxas de sobrevivência dos implantes dentários. Os estudos demonstram que os implantes dentários com um menor comprimento apresentam menores taxas de sobrevivência, o que pode ser explicado pela existência de uma menor superfície de implante e, consequentemente, de um menor contacto osso-implante, resultando numa menor estabilidade do implante dentário. O diâmetro do implante é seleccionado de acordo com a qualidade e quantidade de osso do paciente, sendo que um implante com maior diâmetro permite a interacção com uma maior quantidade de osso e permite resistir a carga verticais maiores (Gaviria et al., 2014).

Quanto às características da superfície do implante dentário, um dos principais objectivos da sua modificação é diminuir o tempo de osteointegração ao controlar certas

propriedades que influenciam a resposta óssea e tecidual ao implante dentário. Estas propriedades incluem a topografia; rugosidade (os estudos têm vindo a comprovar que os osteoblastos aderem mais rapidamente a superfícies com uma maior rugosidade); existência de impurezas; espessura do filme de óxido de titânio; presença de metal e compostos não metálicos na superfície do implante dentário e composição química da superfície do implante dentário (Abraham, 2014; Gaviria et al., 2014). Esta última propriedade pode ser modificável através de adição de partículas inorgânicas, como fosfato de cálcio, ou de partículas orgânicas como factores de crescimento (Alghamdi & Jansen, 2013; Gaviria et al., 2014).

As complicações biológicas acontecem devido à ineficácia do tecido hospedeiro em conseguir uma boa osteointegração. Podem-se dividir em precoces (ou primárias), cuja causa é uma osteointegração insuficiente, ocorrendo em 1-2% dos pacientes nos primeiros meses, e em falhas tardias (ou secundárias) que se desenvolvem alguns anos após uma osteointegração bem-sucedida, ocorrendo em 5% dos pacientes. A causa mais comum destas complicações tardias é a periimplantite, caracterizada por um processo inflamatório com perda de osso em redor do implante (figura 6) (Esposito et al., 1998; Smeets et al., 2016).

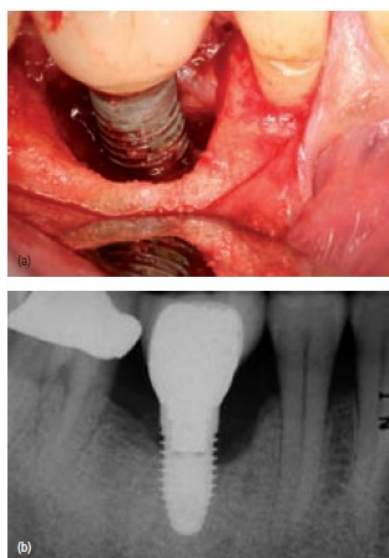


Figura 6- Peri-implantite. (a) Fotografia que mostra um implante a ser afectado por uma peri-implantite; (b) Radiografia periapical do implante apresentado em (a) (Rose&Mealey, 2010).

Têm sido realizados vários estudos com o intuito de saber quais os factores locais e sistémicos que afectam a osteointegração dos implantes dentários.

Dos factores sistémicos destaca-se a epidermólise bolhosa; líquen plano (Ata-Ali, Ata-Ali, Peñarrocha-Oltra, & Galindo-Moreno, 2016); hábitos tabágicos (o tabaco provoca danos nos neutrófilos e altera o fluxo sanguíneo no tecido, levando a uma diminuição da perfusão de oxigénio); a doença periodontal (DP) (von Wilmowsky et al., 2014) e a diabetes mellitus. Neste último caso as conclusões são controversas, uma vez que alguns estudos indicam que os diabéticos, mesmo com a doença controlada têm um risco 3 vezes maior de perderem os implantes que os não diabéticos, enquanto outros estudos não encontram relação entre o insucesso das cirurgias com implantes e a diabetes mellitus quando os níveis de glucose no sangue estão controlados antes da cirurgia (He et al., 2015). Doenças metabólicas adquiridas, como o hiperparatireoidismo e a osteoporose, que se podem manifestar nos maxilares através de perda óssea, requerem especial atenção (AAOMS, 2017).

A existência de lesões periapicais; pobre higiene oral e ausência de tecido gengival queratinizado são considerados factores locais que poderão comprometer a osteointegração (Ata-Ali et al., 2016).

Relativamente à densidade óssea, diversos estudos verificaram um maior insucesso nos implantes colocados num osso de baixa densidade quando comparado com os implantes colocados num osso de uma maior densidade, ou seja reabilitações com implantes em ossos do tipo I; II e III (de acordo com a classificação de Lekholm & Zarb (1985)) resultam em bons resultados clínicos, enquanto em ossos tipo IV (de acordo com a classificação de Lekholm & Zarb (1985)) resultam em taxas de sobrevivência menores (Sakka, 2012; Misch, 2005), como demonstrado no gráfico da figura 7.

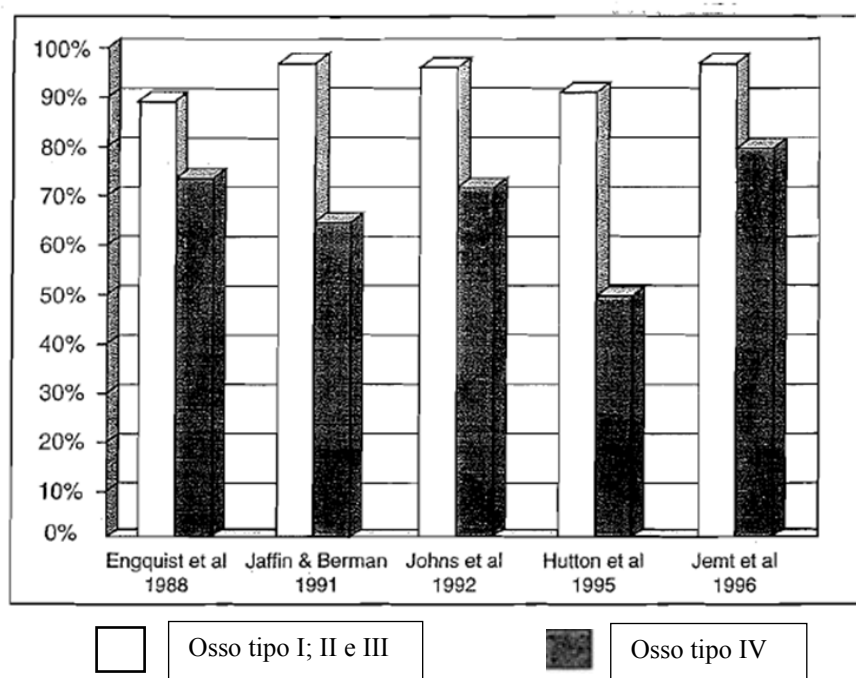


Figura 7- Taxa de sobrevivência da reabilitação com implantes dentários relacionados com o tipo de osso, segundo a classificação de Lekholm & Zarb (1985), de acordo com estudos realizados (adaptado de Misch, 2005).

Uma revisão da literatura realizada por Esposito et al. apurou que os implantes apresentam uma taxa de insucesso três vezes maior na maxila que na mandíbula, referindo que a maxila tende a ter um volume de osso insuficiente e uma pior qualidade óssea, uma vez que a mandíbula tem uma camada cortical mais espessa e mais densa que a maxila (Esposito et al., 1998; Todisco & Trisi, 2005). O osso cortical é benéfico para a estabilidade dos implantes, sendo difícil obter uma boa fixação de um implante quando este é colocado num osso com uma fina camada de osso cortical e uma grande proporção de osso trabecular (He et al., 2015).

A zona posterior de ambos os maxilares também revelou uma maior taxa de insucesso, sendo justificada pelas diferenças no tipo e qualidade de osso, pois nessa zona a camada cortical é mais porosa e mais fina (Esposito et al., 1998; Todisco & Trisi, 2005).

2. OSTEOPOROSE

Osteoporose, também conhecida como doença de Albers-Schönberg, é a doença mais comum do sistema esquelético (Bandeira & Bilezikian, 2017), caracterizada por uma diminuição da DMO e degradação da microarquitetura do tecido ósseo (figura 8). Como resultado há um aumento da fragilidade do tecido ósseo e, conseqüentemente, uma maior susceptibilidade a fracturas (ADA, 2016; Repovich et al., 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como um nível de DMO de 2,5 desvios padrão, ou mais, abaixo da média de jovens adultos normais, quando medido por absorptometria com raios- X de dupla energia (DEXA) (Brasileiro et al., 2017) .

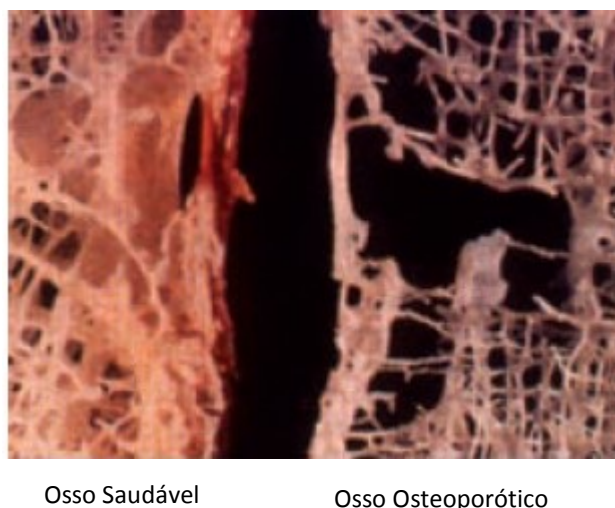


Figura 8- Diferença entre um osso saudável e um osso osteoporótico (Rose & Mealey, 2010).

2.1. Classificação

A osteoporose pode ser classificada em osteoporose primária e secundária (Zahid, Wang, & Cohen, 2011).

Em 1983 Riggs & Melton propuseram a subdivisão da osteoporose primária em osteoporose tipo I (pós menopausa) e em osteoporose tipo II (senil). A tipo I afecta as mulheres que se encontram no período pós menopausa (entre os 51 e os 65 anos), sendo os baixos níveis de estrogénio o factor principal. Afecta também, em menor número,

indivíduos do sexo masculino que se situem numa faixa etária semelhante à do sexo feminino. Atinge predominantemente o osso trabecular, estando associada maioritariamente a fracturas vertebrais. A tipo II afecta homens e mulheres com idade superior a 75 anos e atinge igualmente o osso trabecular e o osso cortical. A diminuição da formação óssea e o hiperparatiroidismo secundário são consideradas os dois factores etiológicos principais. Neste tipo de osteoporose há um número acrescido de fracturas da anca (Riggs & Melton, 1983; Lorentzon & Cummings, 2015).

A osteoporose secundária é causada por outras doenças ou medicação (Zahid et al., 2011).

2.2. Epidemiologia e prevalência

A osteoporose afecta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (Merheb et al., 2016), sendo a sua prevalência maior no sexo feminino (34%) que no sexo masculino (17%). Afecta sobretudo mulheres no período pós-menopausa (Tabatabaei-Malazy et al., 2017), calculando-se que 30% de todas mulheres dos EUA e Europa que se encontrem nesse período padeçam desta doença (International Osteoporosis Foundation, 2017).

Na União Europeia (UE) a prevalência desta doença nas mulheres com idade compreendida entre os 50 e os 84 anos é de 21% (Kanis et al., 2013). A prevalência da osteoporose no sexo feminino, de acordo com a idade, nos maiores países da UE encontra-se na tabela 2.

Tabela 2 – Número (em milhares) de mulheres com osteoporose, de acordo com a idade, nos maiores países da UE (adaptado de Kanis et al., 2013).

Idade (anos)	França	Reino Unido	Alemanha	Itália	Espanha
50-54	135	127	192	128	95
55-59	200	175	265	180	126
60-64	286	276	328	276	175
65-69	271	308	489	335	215
70-74	364	365	718	464	270
75-79	484	411	672	546	368
80-84	526	417	686	558	357
50-84	2266	2.079	3.350	2.487	1.606

Relativamente a Portugal, em 2010, um número estimado de 475.882 mulheres e de 117.738 homens eram afectados por esta doença (Svedbom, Hernlund, Ivergård, & Compston, 2013).

Apresenta uma maior prevalência na raça caucasiana e asiática que na africana (Christodoulou & Cooper, 2015; Repovich et al., 2017).

Causa mais de 8,9 milhões de fracturas em todo o mundo anualmente e as estimativas actuais indicam que a incidência de fracturas na anca tende a aumentar, prevendo-se que nos próximos 33 anos a sua taxa subirá para 240% nas mulheres e 310% nos homens em relação a 1990 (Tabatabaei-Malazy et al., 2017). Na UE, em 2006, 2.7 milhões de homens e mulheres sofreram fracturas por osteoporose e em 2010 um número estimado de 43,000 mortes foi consequente de fracturas devido a esta doença (Kanis et al., 2013). Em Portugal, em 2010, registou-se um número de 52.000 fracturas consequentes desta doença, das quais 70% ocorreram no sexo feminino (Svedbom et al., 2013).

Esta doença é considerada um problema de saúde pública a nível mundial devido à sua elevada taxa de mortalidade e impacto económico relacionado com os cuidados hospitalares das fracturas consequentes. Na UE, em 2006 as fracturas causadas por osteoporose consumiram 36 mil milhões de euros (Kanis et al., 2013) e em Portugal, no

mesmo ano, o custo em cuidados hospitalares foi de cerca de 52 milhões de euros (DGS, 2008).

2.3. Etiopatogenia e factores de risco

Esta doença tem etiologia multifactorial, na qual estão envolvidos factores genéticos; nutricionais; distúrbios endócrinos; hábitos do paciente; a idade e o género. Estes factores, que podem ser divididos em factores *major* ou factores *minor* (Devlin, 2012), encontram-se discriminados na tabela 3.

Tabela 3 – Fatores de risco para a osteoporose (adaptado de Christodoulou & Cooper, 2015; Devlin, 2012; DGS, 2010; National Institutes of Health, 2015; Ralston & Fraser, 2015; Schurman et al., 2012)

Factores <i>Major</i>	Factores <i>Minor</i>
Idade avançada: idade > 65 anos (mulheres) e idade > 70 anos (homens)	Pouca, ou nenhuma, actividade física
Género Feminino	Hábitos tabágicos (>10 cigarros por dia)
Antecedentes de fraturas	Índice de massa corporal < 19 kg/m ²
Hormonas sexuais: baixos níveis de estrogénio (menopausa); ausência de menstruação (amenorreia); baixos níveis de testosterona (nos homens)	Ingestão excessiva de cafeína (consumo de mais de 3 chávenas por dia)
História familiar de fracturas consequentes da osteoporose	Ingestão excessiva de álcool (consumo de mais de 3 unidades de álcool por dia)
Terapêutica glucocorticóide sistémica com uma duração superior a 3 meses	Ingestão inadequada de cálcio
Menopausa precoce (idade inferior a 40 anos)	

2.3.1. Idade e género

A idade avançada e o género são dois dos factores de risco mais importantes, sendo a osteoporose mais prevalente no género feminino no período pós-menopausa (Ralston & Fraser, 2015; Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Durante as três primeiras décadas de vida a formação óssea supera a reabsorção óssea até o osso atingir a sua força e densidade máximas (por volta dos 30 anos). Após essa idade a reabsorção começa aos poucos a superar a formação óssea. Por volta dos 50 anos, no sexo feminino (idade do início da menopausa), a reabsorção óssea ocorre a um ritmo mais rápido, sendo que uma mulher saudável nos primeiros 5 anos do período da menopausa perde 12 a 15% da sua massa óssea (Casey, 2015; NIH, 2015). Esta perda óssea na menopausa ocorre devido à diminuição da produção de estrogénio pelos ovários. Este decréscimo de estrogénio está associado a um aumento substancial da actividade dos osteoclastos e osteoblastos, com a actividade dos osteoclastos a prevalecer, o que conduz a um aumento da reabsorção óssea, havendo uma perda de 20% a 30% de osso trabecular e de 5% a 10% de osso cortical (M.T. Drake, Clarke, & Lewiecki, 2015). A perda óssea é mais significativa no osso trabecular devido ao facto deste tipo de osso ser mais afectado pelas mudanças metabólicas no tecido ósseo que o osso cortical (Casey, 2015).

O sexo masculino atinge um pico de massa óssea de 10% a 15% maior que o sexo feminino (Danielson & Zamulko, 2015), sofrendo um terço de fracturas quando comparado com o sexo feminino. Tal como no sexo feminino, também existe uma relação entre a idade avançada e a perda óssea (M.T. Drake et al., 2015).

2.3.2. Antecedentes familiares de fracturas

A história familiar de fracturas consequentes da osteoporose assume um papel relevante, pois estima-se que 85% da variação da DMO seja geneticamente determinada (Das & Crockett, 2013). Um estudo realizado por Cummings et al. com o objectivo de avaliar os factores de risco de fracturas na anca consequentes de osteoporose em mulheres caucasianas concluiu que mulheres que possuem uma história familiar, por parte materna, de fracturas da anca tinham, pelo menos, duas vezes mais probabilidade de sofrer fracturas que as mulheres sem qualquer tipo de historial (Cummings et al., 1995).

Estudos têm vindo a demonstrar que existem genes responsáveis pela osteoporose e pelas fracturas consequentes desta (Das & Crockett, 2013).

Tem também sido demonstrado que pacientes com antecedentes de fraturas possuem um risco acrescido (de 86%) de vir a sofrer uma nova fratura (International Osteoporosis Foundation, 2017).

2.3.3. Tabaco e álcool

O tabaco e o álcool afectam o metabolismo do sistema esquelético, trazendo consequências nefastas para a DMO do tecido ósseo (Casey, 2015).

O tabaco reduz a performance desportiva; absorção de nutrientes e o suprimento de sangue ao tecido ósseo. Devido à sua composição promove a actividade dos osteoclastos e suprime o metabolismo dos osteoblastos (Casey, 2015).

O álcool quando ingerido em quantidades excessivas exerce uma acção análoga no metabolismo dos osteoclastos e osteoblastos (Casey, 2015; NIH, 2015).

2.3.4. Glucocorticóides

Existem vários medicamentos que levam a um aumento da fragilidade óssea (tabela 4), dos quais se destacam os glucocorticóides (GC) (Hsu & Nanes, 2017). Os GC utilizados de forma crónica são considerados a principal causa de osteoporose secundária (Sarinho ESC et al., 2017).

São hormonas esteróides produzidas pelas glândulas supra-renais (Sarinho ESC et al., 2017) que quando se encontram presentes em doses elevadas no organismo inibem o metabolismo dos osteoblastos, bem como a sua transformação em osteócitos (Casey, 2015) e aumentam a osteoclastogénese e a sobrevivência dos osteoclastos. Esta acção dos GC tem como consequência um aumento rápido da reabsorção óssea (Sarinho ESC et al., 2017).

Estima-se que 30% a 50% dos doentes que se encontram medicados, por um período prolongado, com estes fármacos sofrerão uma fractura. A perda óssea induzida por GC, bem como o risco de fracturas, é maior após o início da medicação com GC orais (3 a 6 meses após o início da terapêutica) e diminui lentamente após o fim da

terapêutica. Esta perda óssea e risco acrescido de fraturas é dependente da dose e duração da terapêutica e independente da doença subjacente, idade e sexo do doente (Rizzoli, 2017). Afecta sobretudo o osso trabecular, o que justifica o elevado número de fracturas vertebrais e do colo do fémur (Hsu & Nanes, 2017).

Para além dos glucocorticóides existem outros medicamentos que têm efeito no metabolismo ósseo (Otomo-Corgel, 2012), bem como existem inúmeras condições clínicas que estão associadas a uma perda óssea e osteoporose secundária (tabela 4) (Lorentzon & Cummings, 2015).

Tabela 4 – Medicação e doenças que contribuem para a perda óssea e fracturas associadas (adaptado de Lorentzon & Cummings, 2015; Mellado-Valero et al., 2010; Otomo-Corgel, 2012; Ralston & Fraser, 2015).

Medicação	Glucocorticóides; Anti-estrogénios; Antiepilépticos; Terapia com Heparina (durante um longo período de tempo); Ciclosporina; Inibidores da bomba de protões;
Distúrbios Endócrinos	Hiperparatiroidismo; Hipertiroidismo; Hipogonadismo; Diabetes mellitus; Doença de Cushing.
Desordens Gastrointestinais	Má absorção; Anemia perniciosa; Doença hepática severa.
Doenças hereditárias	Osteogénese imperfeita; Hemocromatose; Hipofosfatasia.
Doenças reumáticas	Artrite reumatóide
Estados Hipogonádicos	Anorexia Nervosa; Síndrome de Turner; Síndrome de Klinefelter.
Doenças Malignas	Mieloma Múltiplo; Leucemia; Hemofilia.
Outros Distúrbios	Lesão da medula espinhal; Doença de Parkinson; Doença obstrutiva pulmonar crónica.

2.4. Fisiopatologia

A Osteoporose ocorre quando o equilíbrio entre a reabsorção (mediada pelos osteoclastos) e formação (mediada pelos osteoblastos) óssea fica comprometido, o que leva a uma reabsorção óssea excessiva e consequentemente a perda óssea (Tabatabaei-Malazy et al., 2017). Este aumento da reabsorção óssea tem factores etiológicos distintos: pode ocorrer devido ao decréscimo dos níveis de estrogénio que se observa no período pós-menopausa (Alghamdi & Jansen, 2013) ou pode ocorrer devido a condições clínicas e medicamentos (dos quais se destacam os GC) que têm repercussões no metabolismo ósseo (Lorentzon & Cummings, 2015), como anteriormente referido.

2.4.1. Osteoporose pós-menopáusica

O estrogénio actua através de dois receptores, o receptor de estrogénio alfa ($ER\alpha$) e o receptor de estrogénio β ($ER\beta$). Nos osteoblastos estes receptores quando activados intervêm nos processos de formação óssea, uma vez que possuem um papel importante no processo de formação e actividade dos osteoblastos (osteoblastogénese) (Tabatabaei-Malazy et al., 2017), promovendo a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos e reduzindo a apoptose dos osteoblastos e osteócitos (M.T. Drake et al., 2015). Nos osteoclastos o estímulo destes receptores induz a apoptose destas células e inibe a sua capacidade de reabsorção óssea, através da supressão do sistema RANK/RANKL (que promove a diferenciação; formação e sobrevivência dos osteoclastos (osteoclastogénese)), e aumento a produção da OPG (M.T. Drake et al., 2015; Li et al., 2011).

Na menopausa o decréscimo dos níveis de estrogénio traz como consequência uma diminuição da proliferação e capacidade funcional dos osteoblastos. Neste período observa-se igualmente um decréscimo de factores de crescimento, como o fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e o factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), também responsáveis pela osteoblastogénese (Alghamdi & Jansen, 2013). A diminuição dos níveis de estrogénio provoca também um aumento dos níveis de RANKL e diminuição dos níveis de OPG e consequentemente um aumento da osteoclastogénese e actividade dos osteoclastos (M.T. Drake et al., 2015).

A deficiência de estrogénio promove igualmente a expressão de outras citocinas, nomeadamente o factor estimulante de colónias de macrófagos (M-CSF);

IL-1 e interleucina (IL)-6; factor de necrose tumoral α e prostaglandinas, que têm um papel na promoção da actividade dos osteoclastos e, portanto, na reabsorção óssea (Anil, Preethanath, Almoharib, Kamath, & Anand, 2013; Li et al., 2011).

2.4.2. Osteoporose induzida por glucocorticóides

Os GC exercem a sua acção ao ligar-se a um receptor ($\text{Gr}\alpha$ ou $\text{Gr}\beta$) presente em vários tipos de células, activando-o. Posteriormente o complexo receptor-GC migra do citoplasma para o núcleo celular onde se liga aos elementos de resposta do GC e a outros factores de transcrição, podendo transactivar ou transreprimir a expressão genética. A partir desta acção sobre os genes, os GC promovem a expressão de citocinas responsáveis pela osteoclastogénese, tais como o RANKL, IL-6 e o M-CSF. Contribuem ainda para a diminuição da OPG e, portanto, para o desenvolvimento dos osteoclastos. Esta acção dos GC tem como consequência um aumento rápido da reabsorção óssea (Hsu & Nanes, 2017; Sarinho ESC et al., 2017).

A esta fase segue-se uma fase mais morosa, com um decréscimo da formação dos osteoblastos e aumento da sua apoptose, supressão do colagénio tipo I e de factores estimulantes da formação óssea como o IGF-1 (Sarinho ESC et al., 2017).

A figura 9 sintetiza as principais acções dos GC no sistema ósseo.

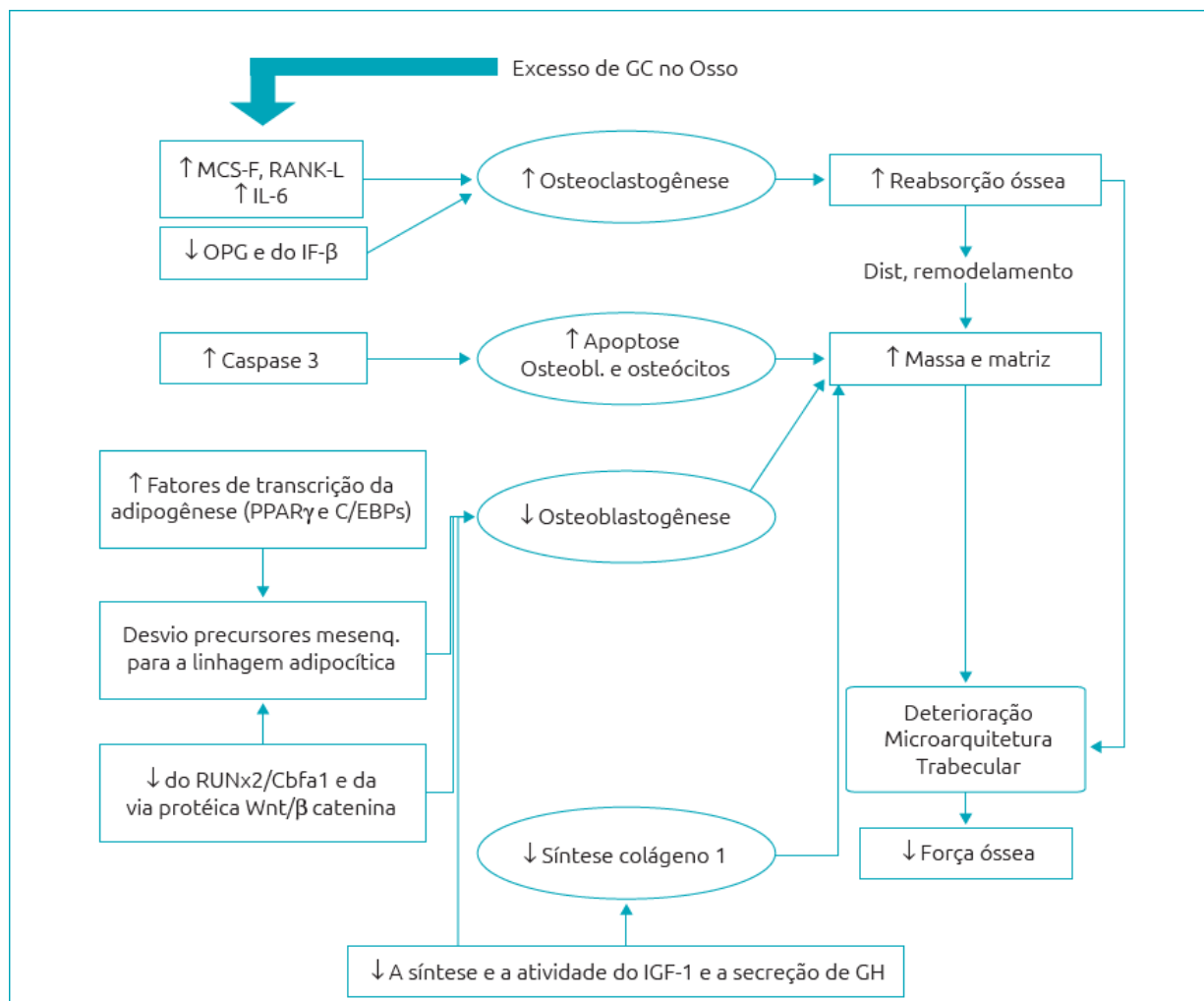


Figura 9 – Principais ações do excesso de GC no sistema ósseo (Sarinho et al., 2017).

2.5. Diagnóstico e avaliação do risco de fratura

O diagnóstico da osteoporose tem como objectivo determinar a existência de uma baixa massa óssea e avaliar os indivíduos com elevado risco de fratura. Deste modo é possível estabelecer medidas preventivas; definir condutas que reduzam o número de quedas e estabelecer terapêuticas farmacológicas que consigam diminuir o número de fracturas (Das & Crockett, 2013; DGS, 2011).

Um determinante crucial da força e dureza dos ossos é a DMO, sendo que quanto menor a DMO maior é o risco de fracturas (NIH, 2016). O método padrão para a avaliação da DMO é o DEXA, uma técnica radiológica especializada de baixa radiação realizada preferencialmente ao nível do fémur proximal e da coluna lombar (pois são as melhores localizações para realizar a densitometria e são as localizações mais

susceptíveis a fracturas). Esta técnica radiológica é utilizada para medir a DMO e avaliar o risco de fractura, para ser possível proceder ao tratamento adequado (Casey, 2015; DGS, 2010; Schweser & Crist, 2017).

Quando o índice T (que reflecte a diferença entre a massa óssea do indivíduo e a massa óssea da população de jovens adultos) apresenta valores inferiores a 2,5 desvios padrão da normalidade, considera-se que esse indivíduo tem osteoporose (Brasileiro et al., 2017; Seurer&Huntington, 2015), como anteriormente referido. Se o índice T apresentar superiores ou iguais a -1 indica que o indivíduo tem uma DMO normal e se os valores se situarem entre -2,5 e -1 o paciente é diagnosticado com osteopénia (Brasileiro et al., 2017; Seurer&Huntington, 2015). A osteopénia é considerada a precursora da osteoporose e é caracterizada por uma diminuição fisiológica de 10% a 25% da DMO (Oliveira, Shibli, Rodrigues, & Jamil, 2014).

A norma 001/2010 da Direção Geral da Saúde (DGS) define os critérios para a realização do DEXA, que se encontram discriminados na tabela 5.

Tabela 5 – Critérios para a realização do DEXA (adaptado de DGS, 2010)

Sexo feminino	Sexo masculino
Idade > 65 anos	Idade > 70 anos
Idade < 65 anos que se encontrem no período pós-menopausa e que apresentem 1 factor de risco <i>major</i> ou 2 <i>minor</i>	Idade > 50 anos que apresentem 1 factor de risco <i>major</i> ou 2 <i>minor</i>
Período pré-menopausa se existirem causas de osteoporose secundária ou se apresentarem factores de risco <i>major</i>	Idade < 50 anos se existirem causas de osteoporose secundária ou se apresentarem factores de risco <i>major</i>

Em 2012 a OMS desenvolveu o algoritmo *Frature Risk Assessment Tool* (FRAX) para calcular, através da informação sobre a DMO do doente e de outros factores de risco, a probabilidade em 10 anos de um paciente sofrer uma fractura na anca ou outra fratura osteoporótica major (coluna vertebral; ombro e antebraço) (Cosman et al., 2014). Segundo a *National Osteoporosis Foundation* o FRAX pode ser usado para orientar as decisões de tratamento nos pacientes que obedecem a três critérios: mulheres ou homens com idade igual ou superior a 50 anos; pacientes com

uma baixa DMO e pacientes que nunca tenham tomado nenhum medicamento para a osteoporose (National Osteoporosis Foundation, 2017).

Existem também marcadores bioquímicos que avaliam a taxa de formação e reabsorção óssea, dos quais se destacam C-telopeptídeo (CTX), que avalia a reabsorção óssea, e o propeptídeo aminoterminal do colagénio tipo 1 (P1NP), utilizado para avaliar a formação óssea. Estes marcadores são os marcadores de referência da osteoporose, e juntamente com outros parâmetros como a DMO ajudam a identificar os pacientes com risco de fractura (Garnero, 2017).

2.6. Manifestações clínicas

Esta doença permanece assintomática até que a fragilidade óssea esteja muito avançada (Rosenberg, 2010), o que faz com que a osteoporose seja denominada de “doença silenciosa”. Esta doença pode permanecer assintomática até o doente sofrer uma fractura de um osso (Christodoulou & Cooper, 2015; Lorentzon & Cummings, 2015; Repovich et al., 2017).

Como fracturas comuns desta doença podem-se salientar as fracturas na coluna vertebral (figura 10); pulso e anca (Christodoulou & Cooper, 2015; Cosman et al., 2014; NIH, 2015).

As fracturas na coluna vertebral ocorrem com frequência nas regiões torácica e lombar. Geralmente causam uma dor aguda e podem levar ao desenvolvimento de cifose torácica e limitações no condicionamento físico, mas nalguns casos podem não levar a sintomas relevantes (Kanis et al., 2013; Lorentzon & Cummings, 2015).

As fraturas na anca causam uma dor aguda, levando em muitos dos casos a hospitalização. A recuperação é lenta e muitas das vezes incompleta, o que faz com que alguns doentes (aproximadamente 19%) necessitem de cuidados médicos durante um longo período de tempo e cerca de 10% dos doentes tornam-se dependentes (Cosman et al., 2014; Kanis et al., 2013; Schurman et al. 2012).

As fracturas mencionadas podem também causar incapacidade, podendo mesmo culminar na morte do doente. Associados a estas fracturas também estão os problemas psicossociais, destacando-se a baixa autoestima e a depressão (Cosman et al., 2014).

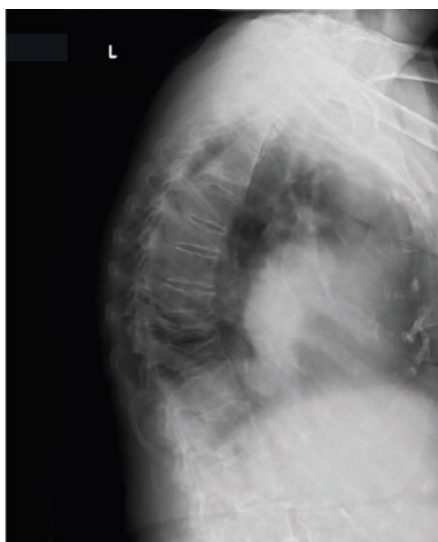


Figura 10- Raio-x no qual se podem observar fracturas vertebrais (Ralston & Fraser 2015).

2.7. Abordagem Terapêutica

A abordagem terapêutica da osteoporose tem como objectivo reduzir o número de fracturas, o que pode ser realizado através de medidas preventivas, que visam diminuir a reabsorção óssea e/ou melhorar o pico de massa óssea, através de condutas que permitam reduzir o número e a gravidade de quedas e através da terapêutica farmacológica adequada (DGS, 2011).

2.7.1. Terapêutica farmacológica

Os fármacos usados no tratamento da osteoporose podem ser classificados em dois grupos: catabólicos ou anabólicos. O primeiro grupo é mais utilizado que o segundo e diz respeito aos fármacos que ao inibirem a actividade dos osteoclastos reduzem a reabsorção óssea. A calcitonina; BFs; estrogénio; moduladores selectivos do receptor de estrogénio (MSREs) e denosumab são os fármacos incluídos neste grupo. Os agentes anabólicos através do estímulo dos osteoblastos formam uma nova massa óssea. A PTH recombinante (1-34) é o único fármaco anabólico aprovado pela FDA (Li et al., 2011; Tabatabaei-Malazy et al., 2017). Os medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento e prevenção da osteoporose, bem como as suas doses e vias de administração encontram-se discriminados na tabela 6.

Tabela 6 – Medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento e prevenção da osteoporose. T – tratamento; P- prevenção (adaptado de AAOMS, 2014; FDA, 2015; Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Classe	Fármaco	Dose	Via de administração
MSREs	Raloxifeno	60mg/dia (P e T)	Oral
Calcitonina	Miacalcina	100 UI/dia (P e T)	Subcutânea
		200 UI/dia (P e T)	Nasal
	Fortical	200 UI/dia (P e T)	Nasal
Hormona Paratiroideia	Teriparatida	20µg/dia (T)	Subcutânea
Bifosfonatos	Alendronato	70mg/semana (T)	Oral
		10mg/dia (T)	
		5 mg/dia (P)	
		35mg/semana (P)	
	Risedronato	35mg/semana (P e T) 5mg/dia (P e T)	Oral
	Ibandronato	150mg/mês (P e T) 2,5mg/dia (P e T)	Oral
		3mg a cada 3 meses (T)	Intravenosa
	Ácido zoledrónico	5mg/ano (T)	Intravenosa
Inibidor do ligante RANK	Denosumab	60mg/6 meses (T)	Subcutânea

2.7.1.1. Bifosfonatos

Os BFs são considerados os fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose (Li et al., 2011), sendo prescritos com muita frequência (Fernandez Ayora

et al., 2015): nos EUA, em 2008, 5.1 milhões de doentes com idade superior a 55 anos receberam uma prescrição para administração de BFs (AAOMS, 2014).

São análogos sintéticos do pirofosfato, que contêm uma cadeia principal fosfato – carbono- fosfato com duas cadeias laterais (R1 e R2) (Das & Crockett, 2013). Estes fármacos ao exercerem a sua acção através da diminuição da actividade dos osteoclastos e aumento da sua apoptose aumentam a DMO e diminuem o risco de fracturas (Li et al., 2011).

Os BFs podem ser administrados por via oral ou intravenosa (IV). Quando administrados por via oral a sua taxa de absorção intestinal é muito baixa, apresentando uma biodisponibilidade inferior a 1%, enquanto quando administrados por via IV apresentam uma biodisponibilidade de 100% (M.T. Drake et al., 2015).

Os BFs IV são usados no tratamento da hipercalemia maligna; mieloma múltiplo; cancro da mama, da próstata e do pulmão. A FDA aprova a infusão de ácido zoledrónico e uma formulação parenteral de ibandronato administrada a cada três meses para o tratamento da osteoporose. Os BFs orais estão indicados para o tratamento da osteoporose; osteopénia; doença de Paget e osteogénese imperfeita, sendo que nestas duas últimas doenças o seu uso já não é tão comum (AAOMS, 2014; FDA, 2015; Zahid et al., 2011).

Estes medicamentos podem ser classificados relativamente à sua estrutura molecular em compostos nitrogenados ou compostos não nitrogenados (Anil et al., 2013).

Os BFs não nitrogenados, que incluem o clodronato; etidronato e tiludronato, já não são comumente administrados. O seu mecanismo de acção resulta na apoptose dos osteoclastos, através na sua incorporação na adenosina trifosfato (ATP). Os BFs nitrogenados possuem uma maior afinidade para a hidroxipatite presente no osso, promovendo a apoptose dos osteoclastos através da inibição da farnesil difosfato sintase. O alendronato; risedronato; ibandronato; ácido zoledrónico são exemplos de BFs nitrogenados (M.T. Drake et al., 2015; Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

O alendronato e o risedronato administrados uma vez por semana são os BFs mais utilizados mundialmente, sendo que o alendronato possui uma maior duração de acção e uma elevada afinidade para os ossos (Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Apesar da eficácia dos BFs podem surgir alguns efeitos adversos associados, dos quais se destaca a ONM associada ao uso destes fármacos (Cosman et al., 2014). Podem também causar intolerância gastrointestinal que tem como consequências náuseas; dispepsia e dor abdominal (quando administrados por via oral) e quando administrados por via IV podem ocorrer reacções de fase aguda (mialgias; artralgias e febre); dor musculoesquelética crónica; hipocalcémia e inflamação ocular (M.T. Drake et al., 2015).

2.7.1.2. Moduladores selectivos do receptor de estrogénio

Os MSREs são um grupo de fármacos que actuam no receptor de estrogénio, cuja acção é diferente nos vários tecidos, podendo actuar como agonistas ou antagonistas (Kanis et al, 2013). Neste grupo incluem-se os seguintes fármacos: raloxifeno; tamoxifeno; lasofoxifeno e bazedoxifeno (Tabatabaei-Malazy, et al., 2017).

O único MSRE disponível para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa é o raloxifeno, que reduz a incidência de fracturas vertebrais em 30-50% em mulheres no período pós-menopausa com osteoporose e impede a perda óssea (Kanis et al, 2013). Este medicamento é contra-indicado em mulheres que se encontrem no período pré-menopausa (Tabatabaei-Malazy, et al., 2017).

2.7.1.3. Denosumab

É um anticorpo com uma grande afinidade para o RANKL. A ligação do denosumab com o RANKL impede a sua ligação ao RANK, e assim a diferenciação; activação, e sobrevivência dos osteoclastos (Bandeira & Bilezikian, 2017).

Para o tratamento da osteoporose o denosumab é administrado numa injeção subcutânea, de 60mg, em cada 6 meses (American Dental Association, 2016). A avaliação da sua eficácia em mulheres pós-menopausa com osteoporose, em que 60mg de denosumab eram administradas por via subcutânea, de 6 em 6 meses, mostrou três anos depois, uma redução de 68% de incidência de novas fracturas vertebrais (Kanis et al, 2013).

2.7.1.4. *Calcitonina*

A calcitonina é considerada o medicamento de segunda linha para o tratamento da osteoporose, sendo administrada quando os medicamentos de primeira linha tiveram insucesso, ou os próprios pacientes não toleraram a medicação e em mulheres que se encontrem na menopausa há mais de 5 anos, uma vez que ainda não existem dados suficientes que demonstrem a sua eficácia em mulheres que entraram recentemente na menopausa (Tabatabaei-Malazy, et al., 2017). Pode ser administrada por via nasal (através de um spray) ou na forma injectável (Kanis et al., 2013).

2.7.1.5. *Hormona Paratiroideia*

Estudos em humanos indicam que a PTH aumenta a DMO e diminui o risco de fracturas (Bandeira & Bilezikian, 2017; Otomo-Corgel, 2012).

A PTH foi aprovada pela FDA em 2002 como uma PTH recombinante (1-34), tendo sido denominada teriparatida (Otomo-Corgel, 2012). A teriparatida é a fração aminoterminal 1-34 da longa cadeia de 84 aminoácidos da PTH (Bandeira & Bilezikian, 2017). Está indicada para mulheres no período pós-menopausa e para homens, sendo administrada diariamente sob uma injeção subcutânea de 20µg (Otomo-Corgel, 2012).

Não se recomenda a sua utilização por um período superior a 2 anos devido ao facto dos seus efeitos a longo prazo serem ainda desconhecidos (Schweser & Crist, 2017).

2.7.1.6. *Terapia de Reposição Hormonal/Estrogénio*

A deficiência em estrogénio tem um papel importante na perda óssea durante a menopausa, como referido anteriormente. Deste modo, a terapia de reposição de estrogénio (TRE) e a terapia de reposição hormonal (TRH) (estrogénio-progestina) mostram-se eficazes para a prevenção da osteoporose nas mulheres no período pós-menopausa, tendo vindo a demonstrar resultados na redução do risco de fracturas da coluna vertebral e anca e na redução da perda óssea (Otomo-Corgel, 2012; Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

A tibolona é uma combinação de estrogénio-progestina que é comercializada em todo o mundo. Porém, apesar da sua eficácia a TRH e a TRE não são o tratamento de 1ª linha para o tratamento da osteoporose. Para além dos efeitos da terapia com estrogénio diminuir 5% durante o primeiro ano após o fim do tratamento, existem efeitos adversos associados à TRH como o risco de doença tromboembólica venosa e cancro na mama; e à TRE como o risco de doença tromboembólica venosa e cancro no endométrio (Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

2.7.2. Terapêutica não farmacológica

Das terapêuticas não farmacológicas existentes podem-se citar: a ingestão de suplementos nutricionais adequados; a prática diária de exercício físico e modificações no estilo de vida (Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Quanto aos suplementos nutricionais destaca-se o suplemento de cálcio e vitamina D (Schweser & Crist, 2017).

Para homens e mulheres adultos é recomendada uma de 1000 mg/dia de cálcio (Christodoulou & Cooper, 2015) e para mulheres e homens com mais de 50 anos os valores recomendados de cálcio já variam entre 1000-1200 mg/dia (Schweser & Crist, 2017), uma vez que à medida que a idade aumenta, menos eficiente se torna o corpo em absorver o cálcio e outros nutrientes. Como fontes de cálcio citam-se o leite; iogurtes; queijo; legumes de folha; sardinhas; cereais e pão (NIH, 2015).

Quanto à vitamina D, para mulheres e homens adultos é recomendada uma ingestão de 400-1000 unidades internacionais (UI)/dia de vitamina D (Christodoulou & Cooper, 2015) e para idades superiores a 50 anos os valores recomendados de vitamina D variam entre 600-800 UI/ dia (Schweser & Crist, 2017). As gemas de ovo; óleos de peixes e fígado constituem as principais fontes alimentares de vitamina D (NIH, 2015). A luz solar também constitui uma fonte importante de vitamina D (Casey, 2015).

A prática diária de exercício físico, durante pelo menos 30 minutos, melhora a qualidade de vida dos pacientes com osteoporose, uma vez que melhora a força muscular e o equilíbrio (Papaioannou et al., 2010). Uma meta-análise realizada por Wolff et al. permitiu concluir que o exercício físico prevenia, ou revertia, quase 1% da perda óssea por ano nas vértebras lombares e no colo do fémur (Wolff, Croonenborg, Kemper, Kostense, & Twisk, 1999).

As modificações no estilo de vida passam por parar de fumar e diminuir o consumo de álcool e cafeína (Christodoulou & Cooper, 2015).

2.7.3 Osteonecrose dos maxilares associada à medicação

A Osteonecrose é definida com uma necrose óssea devido à obstrução de suprimento sanguíneo (ADA, 2016). A ONM é caracterizada por uma lesão oral que envolve osso mandibular ou maxilar exposto que geralmente se manifesta com dor e secreção purulenta (figura 11), embora possa ser assintomática (ADA, 2016; de-Freitas et al., 2016).



Figura11 – Osso mandibular necrótico exposto (Fernández Ayora et al., 2015)

Um dos efeitos adversos da terapia com BFs é a osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (ONMAB) foi descrita pela primeira vez na literatura em 2003 por Robert Marx (Marx, 2003). Desde então vários casos de ONMAB têm sido descritos em vários estudos, principalmente quando são administrados por via IV (Fernandez Ayora et al., 2015), cuja incidência pode chegar aos 27,5%. A incidência quando administrados por via oral é de 0,004% (de-Freitas et al., 2016; Fernandez Ayora et al., 2015), sendo que o risco de ONM aumenta quando a duração da terapêutica excede os quatro anos (AAOMS, 2014).

Devido ao crescente número de casos de ONM associada ao uso de medicação antiangiogênica e anti-reabsortiva (denosumab), a AAOMS recomendou a mudança do termo “osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos” para “osteonecrose dos maxilares associada à medicação” (ONMAM) (AAOMS, 2014). Segundo a AAOMS, para se considerar que um doente tem ONMAM tem que

apresentar estas três características: realizar (ou ter realizado previamente) tratamento com medicamentos antiangiogénicos ou anti-reabsortivos; apresentar exposição de osso (ou osso que pode ser sondado através de uma fístula, localizada na região maxilofacial, que pode ser intra ou extra-oral, que tem uma persistência superior a 8 semanas) e nunca terem sido submetidos a tratamentos com radiação (radioterapia), nem possuírem historial de doenças metastáticas (AAOMS, 2014; de-Freitas et al., 2016). O mecanismo pelo qual a medicação antiangiogénica e anti-reabsortiva pode causar ou promover a ONM permanece por esclarecer (Anil et al., 2013).

A ONMAM ocorre após extracções dentárias; cirurgias orais; trauma da mucosa por fricção e nalguns casos pode ocorrer espontaneamente. Os hábitos tabágicos; a diabetes mellitus; terapêutica com corticóides; quimioterapia; doenças malignas (mieloma múltiplo; cancro da próstata; pulmão e mama) e DP são considerados factores de risco da ONM (ADA, 2016; Mellado-Valero, Ferrer-García, Calvo-Catalá, & Labaig-Rueda, 2010).

Surge mais frequentemente na mandíbula (73% dos casos) que na maxila (22,5% dos casos), podendo surgir, embora não com tanta frequência, em ambos os maxilares (4,5% dos casos) (AAOMS, 2014).

Os sintomas da ONMAM incluem: dor; eritema; neuropatia; inchaço; supuração; mobilidade, ou mesmo perda, dentária; halitose; fracturas patológica dos maxilares; exposição de osso e infecção das gengivas ou maxilares (ADA, 2017; Zadik, Abu-Tair, Yarom, Zaharia, & Elad, 2012).

Com o objectivo de categorizar os doentes com ONM, a AAOMS agrupou os doentes em 4 grupos segundo a severidade e estadio da doença (tabela 7) (AAOMS, 2014).

Tabela 7 – Estádios da ONM e estratégias terapêuticas de acordo com a AAOMS (adaptado de AAOMS, 2014)

Estadio	Sinais e sintomas	Tratamento
0	<ul style="list-style-type: none"> Sem evidência clínica de osso necrosado; Presença de sintomas como dor dentária, cuja causa não é odontogénica e dor no corpo da mandíbula; Situações detectadas clinicamente: perda de dentes cuja causa não é periodontal e fístula periapical/periodontal que não está associada a necrose pulpar devido a cárie; Achados radiográficos como osso alveolar com presença de regiões de osteosclerose; espessamento do LPO. 	<ul style="list-style-type: none"> Medicação para reduzir a dor e controlo da infecção com antibióticos quando necessário; Tratamentos conservadores como o tratamento de cáries e da doença periodontal; Consultas de <i>follow-up</i>, para evitar a progressão para um estadio mais avançado; Educação do paciente.
1	<ul style="list-style-type: none"> Osso exposto e necrótico; Assintomático sem presença de infecção; Os achados radiográficos encontrados no estadio 0 podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Colutório antibacteriano como clorhexidina a 0,12%; Consultas de <i>follow-up</i>.
2	<ul style="list-style-type: none"> Osso exposto e necrótico; Sintomático e presença de infecção; Os achados radiográficos encontrados no estadio 0 podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Colutórios antibacterianos combinados com terapêutica antibiótica; <ul style="list-style-type: none"> Controlo da dor; Desbridamento superficial.
3	<ul style="list-style-type: none"> Osso exposto e necrótico; Presença de infecção; Presença de uma, ou mais, das seguintes situações: fractura patológica; osso necrosado exposto que se estende além da região do osso alveolar; fístula extra-oral; comunicação oronasal ou oro-antral. osteólise extensa. 	<ul style="list-style-type: none"> Colutórios antibacterianos; Terapêutica antibiótica e controlo da dor; Desbridamento ou ressecção cirúrgica para conseguir alívio da sintomatologia e tratar a infecção.

2.8. A osteoporose e a cavidade oral

A maioria das investigações nesta área direcciona-se para a associação entre a osteoporose e perda dentária; DP e DMO dos maxilares (Anil et al., 2013; Gaetti-jardim & Santiago-junior, 2011).

A literatura descreve uma associação entre uma baixa DMO e a perda dentária, bem como uma maior reabsorção dos rebordos alveolares e perda de altura da crista alveolar (Anil et al., 2013). Os estudos revelam que mulheres que se encontram no período pós-menopausa, com uma DMO normal, perdem em média 6,8 dentes, enquanto mulheres com osteoporose apresentam tendência a perder em média 16,5 dentes (Gaetti-jardim & Santiago-junior, 2011).

Analogamente tem sido descrita uma relação entre a osteoporose e a DP, uma vez que ambas apresentam um comprometimento do metabolismo ósseo.

Vários estudos demonstram uma correlação entre a osteoporose em mulheres no período pós-menopausa e a perda do LPO, bem como recessões gengivais (Brennan, Genco, Hovey, Trevisan, & Wactawski-Wende, 2007; Otomo-Corgel, 2012). Adicionalmente, um estudo realizado num modelo animal por Johnson et al. demonstrou que a deficiência em estrogénio contribuía para a progressão da DP. Os autores verificaram que a percentagem de bolsas periodontais com profundidade de sondagem de 4 a 6mm e >6mm era maior no grupo de estudo (ovelhas ovariectomizadas). Observaram também que os níveis de IL-6 (interleucina promotora da osteoclastogénese, cujos níveis aumentam com o decréscimo dos níveis de estrogénio) se encontravam mais elevados nos tecidos gengivais do grupo de estudo. Johnson et al. referem que IL-6 era produzida por células residentes, tornando os locais onde se encontravam presentes, locais de DP activa (Johnson et al., 1997).

Contrariamente a estes resultados, alguns estudos demonstram uma fraca ou insignificante associação entre a osteoporose e a DP (Otomo-Corgel, 2012). Um estudo realizado por Famili et al. demonstrou que existe uma fraca evidência entre a baixa DMO, consequente da osteoporose, e a DP (Famili, Cauley, Suzuki, & Weyant, 2005). Uma revisão da literatura realizada por Devlin concluiu que a osteoporose não contribui para o aparecimento da DP, e o seu papel na progressão da DP (se existir) ainda é controverso (Devlin, 2012).

Relativamente à densidade dos maxilares, alguns autores consideram que a osteoporose afecta a DMO do sistema esquelético, incluindo a maxila e mandíbula, resultando numa menor densidade destes ossos, num osso alveolar mais poroso, numa alteração do padrão trabecular ósseo e numa maior reabsorção do osso alveolar (Anil et al., 2013; Gaetti-jardim & Santiago-junior, 2011). Um estudo conduzido por Esfahanizadeh et al. concluiu que a osteoporose afecta a DMO da maxila e mandíbula da mesma maneira que afecta os restantes ossos (Esfahanizadeh et al., 2013).

Outros estudos concluem que não existem qualquer relação entre a densidade dos ossos maxilofaciais e a osteoporose (Alghamdi & Jansen, 2013; Calciolari, Donos, Park, Petrie, & Mardas, 2016). Um estudo realizado por Springe et al. não encontrou nenhuma relação entre uma reduzida DMO e a reabsorção óssea mandibular (Springe, Slaidina, Soboleva, & Lejnieks, 2014). Outro estudo realizado por Gulsahi et al. concluiu que não existe qualquer diferença entre a DMO da maxila e mandíbula dos doentes com osteoporose/osteopénia e os indivíduos sem qualquer patologia que afecte o sistema esquelético (Gulsahi et al., 2010).

Uma revisão sistemática realizada por Calciolari et al. concluiu que ainda não existem estudos conclusivos que comprovem que a osteoporose afecta os maxilares da mesma maneira que afecta os restantes ossos. Segundo os autores determinados estudos mostram que existe uma maior reabsorção óssea alveolar nos pacientes com osteoporose, enquanto outros estudos não encontram diferenças estatisticamente significativas entre a DMO dos ossos maxilofaciais dos doentes com osteoporose e os pacientes sem qualquer doença que afecte o metabolismo ósseo. O pequeno número de estudos existentes, bem como a grande heterogeneidade entre os mesmos é apontada como a razão para esta discrepância de resultados (Calciolari et al., 2016).

3. REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS EM DOENTES COM OSTEOPOROSE

As doenças sistémicas podem afectar os tecidos da cavidade oral, aumentando a sua susceptibilidade a outras doenças ou interferindo no processo de cicatrização (Karimbux & Weber, 2017).

A osteoporose tem sido considerada um possível factor de risco para a reabilitação com implantes dentários (Chen et al., 2013). Considera-se que a osteoporose pode afectar o osso dos maxilares (Giro et al., 2015) e consequentemente modificar a densidade, a formação ou a cicatrização óssea de tal forma que a osteointegração fique comprometida (Karimbux & Weber, 2017).

Os estudos também mostram que a taxa de sobrevivência dos implantes dentários é menor quando são colocados num osso de uma menor densidade, classificado como osso tipo IV (de acordo com a classificação de Lekholm & Zarb (1985)) (Sakka, 2012).

Contudo, vários estudos têm vindo a demonstrar que os implantes dentários colocados em doentes com osteoporose apresentam taxas de sobrevivência elevadas (Temmerman et al., 2015).

De Medeiros et al. realizaram uma revisão sistemática, na qual foram incluídos 10 estudos, com o objectivo de avaliar a taxa de sobrevivência dos implantes dentários colocados em doentes com osteoporose. É importante salientar que os participantes dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foram seleccionados criteriosamente e pacientes com outras perdas ósseas severas e diabetes descontrolada foram excluídos (de Medeiros, Kudo, Leme, Saraiva, & Verri, 2017).

A amostra desta revisão sistemática contou com um total de 217 doentes com osteoporose (grupo de estudo), reabilitados com um total de 702 implantes dentários, e 890 pacientes saudáveis (grupo de controlo), reabilitados com 4114 implantes dentários, com idades compreendidas entre os 50 e os 80 anos. Os diâmetros e comprimentos dos implantes variaram entre os diferentes estudos. O tratamento da superfície dos implantes também foi considerado na maioria dos estudos (de Medeiros et al., 2017).

No grupo de estudo a taxa de sobrevivência foi de 95,3% e no grupo de controlo foi de 96,43%. Avaliando estes resultados os autores concluíram que não existe uma

diferença significativa entre as taxas de sucesso dos implantes colocados aos doentes com osteoporose e os implantes colocados no grupo de controlo (de Medeiros et al., 2017).

Em três dos estudos incluídos nesta revisão sistemática analisou-se também a perda óssea perda óssea marginal. Os autores afirmam que apesar de os doentes com osteoporose apresentarem uma maior perda óssea marginal que o grupo de controlo, os valores obtidos encontram-se dentro dos parâmetros clínicos. Os autores afirmam que esta questão necessitará de ser analisada em mais estudos. De Medeiros et al. também atribuíram esta perda óssea à má higiene oral praticada pelos participantes dos estudos (de Medeiros et al., 2017).

O tempo de *follow-up* entre os diferentes estudos variou entre 9 meses a 22 anos (de Medeiros et al., 2017).

Os resultados da revisão sistemática realizada Giro G et al. vão de encontro aos resultados obtidos por de Medeiros et al.. Esta revisão sistemática, na qual foram incluídos 12 estudos, tinha como objectivo averiguar se a osteoporose constituía um factor de risco para a colocação de implantes dentários. Nesta revisão foram incluídos 133 participantes com osteoporose, reabilitados com 367 implantes; 73 participantes com osteopénia, reabilitados com 205 implantes e 708 participantes saudáveis reabilitados com 2981 implantes. O número de implantes colocados na maxila foi semelhante ao número de implantes colocados na mandíbula (Giro G et al., 2015).

A taxa de implantes perdidos foi de 10,9%; 8,29% e 11,43% nos participantes com osteoporose; osteopénia e participantes saudáveis, respectivamente. O tempo de *follow-up* entre os diferentes estudos variou entre 9 meses a 10 anos (Giro G et al., 2015).

Giro G et al. realizaram uma outra revisão com o intuito de comparar a superfície de implantes removidos de doentes com osteoporose (grupo de estudo) com a superfície de implantes removidos de indivíduos saudáveis (grupo de controlo). Nos estudos analisados somaram-se um total de 10 implantes removidos do grupo de estudo e 14 implantes removidos do grupo de controlo. A taxa de osso em contacto com o implante dos doentes com osteoporose foi de 49,96% e dos indivíduos saudáveis foi de 47,84%. Ambos os grupos obtiveram resultados muito semelhantes, o que mostra que a osteoporose não tem qualquer efeito negativo na cicatrização óssea (Giro G et al., 2015).

Através da análise dos resultados obtidos nos estudos analisados nesta revisão de literatura, os autores chegaram à conclusão que a osteoporose não constitui um factor de risco para a reabilitação com implantes dentários, uma vez que os implantes colocados aos doentes com osteoporose apresentam taxas de sobrevivência semelhantes aos indivíduos saudáveis (Giro G et al., 2015).

Em concordância com os dados obtidos nestas revisões sistemáticas estão os resultados do estudo prospectivo realizado por Temmerman et al.. O estudo tinha como objectivo avaliar a taxa de sobrevivência dos implantes dentários quando colocados na maxila de doentes diagnosticados com osteoporose/osteopénia, usando como grupo de controlo indivíduos saudáveis (Temmerman et al., 2015).

A amostra contou com 48 pacientes, os quais obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: género feminino com idade ≥ 60 anos, necessitar de 2 a 8 implantes dentários na maxila e ter um historial de edentulismo de, pelo menos, 3 meses na área a ser reabilitada com implantes dentários. Todas as participantes actual ou anteriormente medicadas com BFs foram excluídas (Temmerman et al., 2015).

Todas as participantes realizaram o DEXA, e com base nos valores do índice T foram divididas em dois grupos: grupo de controlo (participantes com valor de índice T ≥ -1), constituído por 20 participantes e grupo de estudo, ou seja, grupo de participantes com osteoporose/osteopénia (participantes com valor de índice T ≤ -2), constituído por 28 elementos. A todas as participantes foi salientada a importância da manutenção de uma boa higiene oral para minimizar os riscos de complicações (Temmerman et al., 2015).

Como a densidade óssea é considerada um importante parâmetro para a sobrevivência dos implantes, as participantes deste estudo realizaram tomografia computadorizada multislice para ser possível determinar a DMO dos locais onde iriam ser colocados os implantes dentários. Posteriormente procedeu-se à classificação dos mesmos locais de acordo com a classificação de Lekholm & Zarb (1985). Neste estudo 42,8% dos implantes do grupo de estudo e 0,12% dos implantes do grupo de controlo foram colocados em osso tipo IV e 47% dos implantes do grupo de estudo e 60% dos implantes do grupo de controlo foram colocados em osso tipo III (Temmerman et al., 2015).

Após 1 ano dos implantes se encontrarem em carga funcional, 136 dos 148 implantes iniciais foram observados (Temmerman et al., 2015). O resumo do estudo encontra-se na tabela 8.

Tabela 8 – Resumo do estudo realizado por Temmerman et al. (adaptado de Temmerman et al., 2015).

	Idade das participantes (média)	Nº de implantes colocados	Fumadore s (%)	Tempo de follow-up	Taxa de sobrevivência
Grupo de estudo	69,4±6,1	63	15	1 ano	98,4%
Grupo de controlo	64,9±4,1	85	7		100%

Os autores afirmam que os resultados obtidos indicam que não existem diferenças na sobrevivência dos implantes dentários entre os dois grupos, concluindo que a reabilitação com implantes dentários em doentes com osteoporose/osteopénia é uma opção de tratamento viável (Temmerman et al., 2015).

Busenlechner et al. realizaram um estudo que pretendia avaliar a taxa sobrevivência dos 13147 implantes dentários colocados na academia de implantologia oral de Viena e identificar os potenciais factores de risco associados, nomeadamente: hábitos tabágicos; osteoporose; diabetes mellitus e DP (Busenlechner et al., 2014). As características demográficas dos participantes encontram-se na tabela 9.

Tabela 9 – Características dos 4316 pacientes reabilitados com implantes dentários entre 2004 a 2014 na Academia de Implantologia Oral de Viena (adaptado de Busenlechner et al., 2014).

Características	Sexo Masculino (%)	Sexo Feminino (%)
Idade		
<20	2,2	2,0
21-30	4,9	4,2
31-40	9,9	10,3
41-50	23,0	21,2
51-60	22,2	23,7
61-70	25,6	25,2
71-80	9,8	10,2
81-90	2,3	3,1
>90	0,1	0,1
Fumadores	19,1	21,2
Osteoporose	1,2	2,3
Diabetes Mellitus	2,4	1,9
Doença Periodontal	15,2	16,6

Um total de 5460 (41,5%) implantes foram colocados na mandíbula e um total de 7687 (58,5%) implantes foram colocados na maxila. Um total de 4233 (32,2%) implantes foram colocados na região anterior de ambos os maxilares e 8914 (67,8%) implantes foram colocados na região posterior (Busenlechner et al., 2014).

Após um período de *follow-up* de 8 anos a taxa de sobrevivência dos implantes colocados em pacientes com osteoporose foi de 94,4% (sendo a taxa de sucesso maior na mandíbula que na maxila) o que, segundo os autores, não foi muito diferente dos pacientes saudáveis (cuja taxa de sobrevivência foi de 97%) (Busenlechner et al., 2014). Neste estudo foram também consideradas as seguintes variáveis: comprimento e diâmetro do implante; localização do implante e densidade óssea. Os autores concluíram que implantes com um diâmetro mais pequeno (inferior a 3,75mm) demonstraram uma taxa de sobrevivência semelhante a implantes com um diâmetro superior ou igual a 5mm. O mesmo se verificou com o comprimento dos implantes, uma vez que implantes

com um menor comprimento ($<10\text{mm}$) demonstraram uma taxa de sobrevivência semelhante a implantes com um maior comprimento ($\geq 10\text{mm}$). Quanto à localização do implante, constatou-se que a taxa de sobrevivência dos implantes colocados na zona anterior dos maxilares era semelhante à taxa de sobrevivência dos implantes colocados na zona posterior. Os autores também referem que os implantes colocados num osso com uma baixa DMO (classificada como osso tipo IV segundo a classificação de Lekholm & Zarb (1985)) apresentaram uma menor taxa de sobrevivência que os implantes colocados em zonas com uma maior DMO. Contudo, consideraram que essa diferença na taxa de sobrevivência não foi estatisticamente significativa (Busenlechner et al., 2014).

Com base nos resultados deste estudo, os autores não consideraram a osteoporose uma contra-indicação para a colocação de implantes dentários (Busenlechner et al., 2014).

Um estudo conduzido por Chow et al. chegou à mesma conclusão. O estudo, com um período de *follow-up* de 5 anos, incluiu 79 participantes (com uma idade média de 76 anos) reabilitados, cada um, com 2 implantes na mandíbula. Todos os participantes realizaram o DEXA e com base nos valores do índice T foram divididos em dois grupos: grupo de controlo, constituído por 10 participantes com uma normal DMO, e grupo de estudo, o qual englobou 34 e 19 participantes com osteoporose e osteopénia respectivamente (Chow, Chow, Chai, & Mattheos, 2016).

Todos os doentes com diabetes mellitus descontrolada foram excluídos e verificou-se que 4,8% dos participantes eram fumadores (Chow et al., 2016).

Os autores referem que os implantes colocados tinham diferentes comprimentos e diâmetro igual (3.75mm) (Chow et al., 2016).

Neste estudo houve somente a perda de 2 implantes dentários, ou seja, a taxa de sobrevivência foi de 98,7%. Um dos implantes perdidos pertencia a um doente com osteopénia. A perda do implante dentário verificou-se 3 meses após a cirurgia, o qual necessitou de ser explantado. O doente recusou-se a colocar um novo implante. Os autores referem que o doente era fumador. O outro implante perdido pertencia a um participante do grupo de controlo. A perda verificou-se 10 semanas após a cirurgia e após 6 meses da explantação do implante o participante colocou um novo implante no mesmo local, o qual osteointegrou (Chow et al., 2016).

Chow et al. analisaram também a perda óssea marginal, tendo concluído que não era influenciada pela osteoporose e osteopénia. Os autores também não consideraram a osteoporose uma contra-indicação para a reabilitação oral com implantes (Chow et al., 2016).

Famili & Zavoral no seu estudo pretendiam avaliar a sobrevivência dos implantes dentários em doentes com osteoporose/osteopénia, após um período de *follow-up* foi de 2 anos (Famili & Zavoral, 2015).

Neste estudo 30 participantes do género feminino com idades compreendidas entre os 52 e os 70 anos foram reabilitadas com implantes dentários entre 2008 e 2011 na Universidade de Pittsburgh (Famili & Zavoral, 2015).

A todas as participantes foi realizado o DEXA, tendo sido diagnosticada osteoporose/osteopénia a 20 participantes (grupo de estudo). Três participantes encontravam-se medicadas com BFs orais e um elemento encontrava-se a administrar spray de calcitonina. A estas 20 participantes não foi diagnosticada mais nenhuma patologia. As restantes 10 constituíram o grupo de controlo, não tendo quaisquer patologias. Somente uma participante era fumadora (Famili & Zavoral, 2015), sendo que os autores não referem se a participante referida pertencia ao grupo de estudo ou ao grupo de controlo.

O grupo de estudo foi reabilitado com um total de 12 implantes na maxila e 9 implantes na mandíbula e o grupo de controlo com um total de 4 implantes na maxila e 6 implantes na mandíbula. Foram utilizados implantes dentários com diferentes diâmetros e comprimentos (Famili & Zavoral, 2015).

A taxa de sobrevivência dos implantes dentários no grupo de estudo foi de 100% e no grupo de controlo foi de 96% (Famili & Zavoral, 2015).

Tal como no estudo anterior, os autores concluíram que os implantes dentários colocados em doentes com osteoporose e osteopénia apresentam taxas de sobrevivência elevadas. Este estudo também demonstrou que a medicação com BFs orais por um período inferior a 5 anos não impede a reabilitação oral com implantes dentários. Os investigadores afirmaram que para confirmar estes resultados mais investigações, com uma amostra superior, deveriam ser realizadas (Famili & Zavoral, 2015).

Merheb et al. realizaram um estudo com objectivo de avaliar a relação entre o osso osteoporótico e a estabilidade primária dos implantes dentários (Merheb et al., 2016).

Os participantes deste estudo obedeceram aos seguintes critérios inclusão: género feminino com idade superior a 60 anos; apresentar um edentulismo total, ou parcial, na maxila há pelo menos 3 meses e ser possível a sua reabilitação na maxila com 2 a 8 implantes. Todas as doentes que se encontrassem actual ou anteriormente medicadas BFs foram excluídas. Foram seleccionadas 49 participantes que após realizar o DEXA foram divididas em 3 grupos com base nos valores do índice T: um grupo incluía as doentes com osteoporose (índice $T \leq -2$), sendo constituído por 11 pacientes; outro era constituído por doentes com osteopénia ($-2 < \text{índice } T < -1$), o qual englobava 8 doentes, e por fim um grupo constituído por 30 pacientes, o grupo de controlo (índice $T \geq -1$) (Merheb et al., 2016).

No total foram colocados 160 implantes, cujos comprimentos e diâmetros variaram, os quais obtiveram uma taxa sobrevivência de 100%. Já a estabilidade primária foi inferior no grupo de pacientes com osteoporose comparada ao grupo de pacientes com osteopénia que, por sua vez, foi inferior ao grupo de controlo (Merheb et al., 2016).

Os autores deste estudo concluíram que existe uma relação moderada entre a densidade óssea e a estabilidade primária dos implantes, afirmando que para reabilitar estes pacientes com implantes dentários deveriam ser recomendados protocolos seguros e tempos de cicatrização mais longos. Os autores também concluíram que neste estudo o diâmetro e comprimento do implante não tiveram qualquer influência na estabilidade dos implantes (Merheb et al., 2016).

Chen et al. realizaram uma meta-análise com o objectivo de averiguar se os hábitos tabágicos; diabetes; radioterapia e osteoporose poderiam ser considerados um factor de risco para a reabilitação com implantes dentários (Chen et al., 2013).

Relativamente aos estudos relacionados à reabilitação com implantes dentários em doentes com osteoporose foram seleccionados quatro estudos (Chen et al., 2013), cujo resumo se encontra na tabela 10.

Tabela 10 – Resumo dos estudos analisados por Chen et al. (adaptado de Chen et al., 2013).

Autor (ano)	Follow-up	Idade dos pacientes (média)	Nº de doentes (grupo de estudo/grupo de controlo)	Nº de implantes colocados (grupo de estudo/grupo de controlo)	Nº de implantes perdidos (grupo de estudo/grupo de controlo)
Amorim, 2007	9 meses	58,2 anos	19/20	39/43	1/0
Alsaadi, 2008	2 anos	<i>Não mencionado</i>	19/393	68/1446	9/92
Holahan, 2008	5,4 anos	63±9 anos	192/564	340/306	20/17
Dvorak, 2011	6±4 anos	≥45 anos	62/115	258/543	20/17

Um total de 1554 implantes dentários foram colocados na mandíbula e um total de 1516 implantes foram colocados na maxila de pacientes do sexo feminino (Chen et al., 2013).

Com a análise dos resultados dos estudos incluídos nesta meta-análise os autores encontraram uma relação directa, mas não significativa, entre a osteoporose e a perda de implantes dentários. Devido ao número reduzido de estudos existentes aquando a realização desta meta-análise, os autores referem que os resultados devem ser analisados muito cuidadosamente e averiguados por estudos posteriores (Chen et al., 2013).

Os BFs, fármacos de 1ª linha no tratamento da osteoporose, são prescritos muito frequentemente (Fernandez Ayora et al., 2015). Como tal, torna-se importante avaliar a sua influência na osteointegração dos implantes dentários (Chadha et al., 2013).

Chadha et al. realizaram uma revisão na literatura, cujo objectivo era averiguar se terapêutica com BFs orais influenciava a osteointegração dos implantes dentários. No total foram analisados 351 doentes medicados com BFs orais (grupo de estudo), reabilitados com um total de 1090 implantes, e 1036 pacientes que constituíram o grupo de controlo, reabilitados com um total de 3280 implantes (Chadha et al., 2013).

Os autores analisaram 8 estudos, tendo definido o seguinte critério de exclusão: estudos cujos pacientes apresentassem osteoradionecrose ou ONM devido a outros procedimentos dentários (Chadha et al., 2013).

Entre os diferentes estudos a tempo da terapêutica com os BFs variou entre 1 a 16 anos e o tempo de *follow-up* variou de 1 a 7 anos (Chadha et al., 2013).

O valor médio da taxa de sobrevivência no grupo de estudo foi de 96,26% e no grupo de controlo foi de 97,7% (Chadha et al., 2013).

Com base nos resultados desta revisão da literatura os autores consideraram que a terapêutica com BFs não afecta a osteointegração, não sendo uma contra-indicação absoluta para a reabilitação com implantes dentários. Contudo, os autores referem que os estudos analisados apresentam uma evidência científica baixa a moderada (Chadha et al., 2013).

Em concordância com estes resultados estão os resultados obtidos por Ata-Ali et al.. Numa meta-análise na qual foram analisados oito artigos, cujos períodos de *follow-up* variaram entre os 4 meses e os 7 anos, concluíram que a colocação de implantes dentários em pacientes sujeitos a terapêutica com BFs (orais e IV) não reduz a taxa de sobrevivência dos implantes (Ata-Ali et al., 2016).

Os oito artigos compreenderam um total 1288 participantes, dos quais 386 constituíram o grupo de estudo (doentes medicados com BFs), reabilitados com um total de 4562 implantes, e 902 participantes constituíram o grupo de controlo, reabilitados com um total de 3472 implantes. O período da terapêutica com BFs orais entre os diferentes estudos variou entre 6 meses a 10 anos e o período da terapêutica com BFs IV variou entre 24 a 36 meses. Os participantes tinham idades compreendidas entre os 30 e os 83 anos (Ata-Ali et al., 2016).

A taxa de sobrevivência foi de 95,8% e de 97,6% no grupo de estudo e controlo respectivamente. Ata-Ali et al. também verificaram que em nenhum dos estudos se reportaram casos de ONM. Dos 8 artigos analisados, 7 artigos englobaram doentes medicados com BFs orais e somente num artigo os BFs eram administrados por via IV.

Os autores salientam que devido ao número reduzido de estudos incluídos na meta-análise, é necessário realizar mais estudos prospectivos com um maior número de participantes e períodos de *follow-up* mais longos para confirmar os resultados obtidos (Ata-Ali et al., 2016).

Os resultados obtidos por Javed & Almas vão de encontro aos resultados obtidos pelos autores anteriormente citados. Javed & Almas realizaram uma revisão da literatura, na qual 12 estudos foram analisados, os quais avaliaram a osteointegração de implantes dentários colocados em doentes a realizar terapêutica com BFs orais por um período que variou entre 6 meses a 10 anos (entre os diferentes estudos) e com BFs IV por um período ≥ 2 anos. Somente dois estudos demonstraram uma correlação negativa entre a terapêutica com BFs e a osteointegração dos implantes dentários. Num dos estudos o período da terapêutica foi de 6 meses e foi acompanhado somente um doente medicado com BFs orais. No outro estudo os implantes dentários do grupo de estudo (doentes medicados com BFs orais por um período superior a 3 anos) apresentaram taxas de sobrevivência mais baixas (86%) em relação ao grupo de controlo, cujas taxas de sobrevivência foram de 95% (Javed & Almas, 2010).

Os autores concluíram que os BFs (orais ou IV) não eram prejudiciais para a osteointegração dos implantes dentários e que a correlação entre o insucesso da reabilitação com implantes e a terapêutica com BFs era mínima (Javed & Almas, 2010).

A ONM associada ao uso de BFs também merece especial atenção, uma vez que a maioria dos casos de ONM está associada a actos médicos invasivos, nos quais está incluída a cirurgia de colocação de implantes dentários (de-Freitas et al., 2016).

De-Freitas et al. realizam uma revisão sistemática, na qual analisaram 15 artigos referentes a estudos onde doentes que se encontravam actual ou anteriormente medicados com BFs, ou foram medicados após a cirurgia, foram reabilitados com implantes dentários.

Dos 15 artigos analisados, em 10 artigos os participantes encontravam-se medicados com BFs orais, em 4 encontravam-se medicados com BFs orais e realizar tratamento com BFs IV e num estudo encontravam-se a realizar tratamento com BFs IV. No total foram analisados 528 doentes, a maioria do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 17 e os 91 anos, reabilitados com um total de 1330 implantes dentários. O período da terapêutica com BFs variou entre os 3 meses e os 16 anos. Na maioria dos estudos os participantes tinham factores de risco associados como hipertensão; diabetes e hábitos tabágicos (de-Freitas et al., 2016).

Nos estudos nos quais os doentes se encontravam medicados somente com BFs orais, somente dois deles relataram casos de ONM. Nos estudos onde também foi

considerada a terapêutica com BFs IV todos relataram casos de ONM (de-Freitas et al., 2016).

Com base nos resultados desta revisão sistemática, os autores consideraram que existe o risco de desenvolver ONM em doentes sujeitos a terapêutica com BFs, sendo o risco maior quando os BFs são administrados por via IV (de-Freitas et al., 2016).

Já no estudo retrospectivo conduzido por Mozzati et al. no qual 235 doentes (com idade média de 60,7 anos) medicados com BFs orais (antes ou na altura da cirurgia) se submeteram à colocação de implantes dentários, não foram detectados quaisquer casos de ONM. Contudo, houve uma taxa de implantes perdidos de 1,3%. Os autores verificaram que os pacientes nos quais se verificou a perda dos implantes apresentavam pelo menos um factor de risco associado, nomeadamente diabetes; hábitos tabágicos e administração de glucocorticóides. O número de implantes colocados na maxila (660 implantes) foi superior ao número de implantes colocados na mandíbula (607 implantes), facto que foi tido em consideração (Mozzati et al., 2015).

O período da terapêutica com BFs orais variou entre 2 meses a 7 anos e o período de *follow-up* entre os diferentes estudos variou entre 2 a 9 anos. Os autores afirmam que nos estudos analisados a idade dos doentes e a duração da terapêutica com BFs orais não influenciou os resultados (Mozzati et al., 2015).

Os autores afirmam que com base nos resultados deste estudo a terapêutica com BFs orais não afecta a osteointegração e a sobrevivência dos implantes dentários (Mozzati et al., 2015).

A AAOMS recomenda que é importante referir a todos os pacientes que se encontrem a iniciar terapêutica anti-reabsortiva para a osteoporose a importância de manter uma boa higiene oral. É igualmente importante que sejam elucidados dos potenciais riscos de ONM, uma vez que o risco de ONM aumenta quando a terapêutica com BFs orais excede os 4 anos. A terapia crónica com corticosteróides e antiangiogénicos aumenta igualmente o risco de ONM (AAOMS,2014).

Nos doentes que se encontrem a realizar terapia com BFs há menos de 4 anos e não apresentem factores de risco, a AAOMS não considera que sejam necessárias quaisquer alterações na cirurgia planeada. Se forem colocados implantes dentários é importante o doente assinar um consentimento informado onde esteja relatado que existe a possibilidade de complicações relacionadas com os implantes, a longo prazo, e

que existe o risco de ONM se o doente continuar a realizar a terapia com os BFs (AAOMS,2014).

Se os doentes se encontrarem sujeitos a terapia com BFs há menos de 4 anos e se encontrem medicados com corticosteróides ou antiangiogénicos concomitantemente é recomendado que, se as condições sistémicas o permitirem, se proceda a uma descontinuação dos BFs orais por um período de 2 meses antes do procedimento médico-dentário. A terapia com os BFs orais só deve ser retomada quando houver cicatrização óssea. Estas recomendações aplicam-se também aos doentes que se encontram medicados com BFs orais por um período superior a 4 anos (AAOMS,2014).

3.1. Discussão

Os estudos consultados pretenderam averiguar se a osteoporose constituía um fator de risco para sobrevivência dos implantes dentários.

Temmerman et al. no seu estudo concluíram que a reabilitação com implantes dentários em doentes com osteoporose/osteopénia era uma opção de tratamento viável. Contudo, verificaram que os implantes colocados nos doentes com osteoporose/osteopénia, que constituíam o grupo de estudo, apresentavam uma taxa de sobrevivência ligeiramente menor em relação ao grupo de controlo. É de salientar que foi no grupo de estudo que mais implantes dentários foram colocados em osso tipo IV. A colocação de implantes dentários em osso com uma baixa densidade óssea têm um impacto negativo na taxa de sucesso da reabilitação com implantes (Chen et al.; Sakka, 2012; Misch, 2005), permitindo assim concluir que este factor pode ter contribuído para a menor taxa de sobrevivência registada no grupo de estudo.

Em concordância com os resultados do estudo anterior, também Busenlechner et al. verificaram que a taxa de sobrevivência dos implantes dentários em doentes com osteoporose (94,4%) era ligeiramente menor que a taxa de sobrevivência registada em pacientes saudáveis (97%). É de realçar que estes autores verificaram que os implantes colocados em osso de menor densidade (osso tipo IV) e na maxila apresentaram menores taxas de sobrevivência. Tais resultados estão em concordância com a literatura, pois está descrito que os implantes apresentam uma taxa de insucesso três vezes maior na maxila que na mandíbula (Esposito et al., 1998; Todisco & Trisi, 2005) e em osso com uma menor densidade (Sakka, 2012; Misch, 2005). A literatura também afirma que

os implantes dentários colocados na zona posterior de ambos os maxilares apresentam uma menor taxa de sobrevivência (Esposito et al., 1998; Todisco & Trisi, 2005), o que não se verificou neste estudo. A largura e comprimento dos implantes dentários também constituíram variáveis que Busenlechner et al. tiveram em consideração, tendo-se verificado que não influenciaram os resultados do estudo.

No estudo conduzido por Chow et al. verificou-se igualmente que os implantes dentários colocados em doentes com osteoporose apresentaram taxas elevadas. A perda de implantes verificada observou-se no grupo de controlo e no grupo de doentes com osteopénia. Neste último caso verificou-se que o paciente era fumador, ou seja, apresentava um factor de risco para a sobrevivência dos implantes dentários. No grupo de controlo o implante perdido foi substituído por outro implante 6 meses depois, o qual osteointegrou. A técnica cirúrgica utilizada pode ser considerada uma hipótese para a perda verificada.

Como limitações deste estudo salienta-se a reduzida amostra de participantes; bem como o reduzido número de doentes com osteoporose em relação número de doentes com osteopénia.

Na revisão sistemática realizada por de Medeiros et al. salienta-se a heterogeneidade existente entre os diferentes estudos analisados: alguns estudos não excluíram doentes medicados com BFs orais; um dos estudos incluiu doentes que se encontravam a realizar TRH e os autores indicam que noutra estudo não foram excluídos pacientes fumadores. É de realçar que o número de doentes com osteoporose analisados nesta revisão sistemática (217) foi consideravelmente menor que o número de pacientes saudáveis (890), e o tempo de *follow-up* entre os diferentes estudos variou consideravelmente (9 meses a 10 anos). Os autores também referem que a maioria dos estudos analisados utilizaram implantes dentários com diferentes tipos de superfície e que os diâmetros e comprimentos dos implantes variaram entre os diferentes estudos. Apesar desta heterogeneidade, os implantes dentários apresentaram taxas de sobrevivência elevadas e muito semelhantes em ambos os grupos.

Nesta revisão sistemática também foi avaliada a perda óssea marginal, observando-se que os doentes com osteoporose apresentaram uma maior perda óssea marginal que o grupo de controlo. Segundo os autores, os valores encontram-se dentro dos parâmetros clínicos, atribuindo-se esta perda óssea à má higiene oral dos participantes. É importante

referir que este parâmetro só foi avaliado em três dos dez estudos analisados nesta revisão.

Famili & Zavoral constataram uma maior taxa de sobrevivência dos implantes dentários colocados em pacientes com osteoporose (100%) quando comparados com o grupo controlo (96%). Porém, a reduzida amostra, constituída somente por 30 participantes, bem como o curto tempo de *follow-up*, constituíram limitações deste estudo, o que não permite generalizar os resultados obtidos, nem tirar conclusões sobre as taxas de sobrevivência dos implantes a longo prazo. É igualmente importante referir que os participantes que se encontravam medicadas com BFs orais não foram excluídos deste estudo.

Na revisão sistemática realizada por Giro G et al. a diferença entre os tempos de *follow-up* nos diferentes estudos (9 meses a 10 anos) e maior número de participantes do grupo de controlo (708) em relação ao número de doentes com osteoporose (133) e osteopénia (73) são factores a ter em conta na análise dos resultados. Apesar de tal discrepância verificou-se que a taxa de implantes perdidos entre os diferentes grupos foi semelhante.

Salienta-se ainda que variáveis importantes que podem influenciar as taxas de sobrevivência dos implantes dentários, como dados inerentes aos participantes (doenças concomitantes; medicação e hábitos tabágicos), bem como características dos implantes dentários não foram factores tidos em conta pelos autores desta revisão sistemática.

A análise dos dados de uma outra revisão sistemática realizada por Giro G et al. permitiu identificar que não existem diferenças estatisticamente significativas nas taxas de cicatrização óssea, entre o grupo de pacientes saudáveis (47,84%) e pacientes com osteoporose (49,96%). Contudo, é importante realçar que somente 4 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo que apenas 1 deles possuía uma amostra de doentes com osteoporose e uma amostra de pacientes saudáveis. Os restantes estudos analisavam um único doente com osteoporose e, como tal, possuem uma fraca capacidade de extrapolação dos resultados obtidos.

Na meta-análise realizada por Chen et al., os autores encontraram uma relação direta, mas não significativa, entre a osteoporose e a perda de implantes dentários, uma vez que as taxas de sobrevivência dos implantes colocados nos doentes com esta patologia eram ligeira, mas não significativamente diferentes, dos pacientes saudáveis.

Para além do reduzido número de estudos incluídos nesta meta-análise, tal como na revisão sistemática realizada por Giro G et al., não é fornecida qualquer informação sobre as características dos participantes, nem sobre as características dos implantes utilizados nos diferentes estudos. O curto tempo de *follow-up* nos distintos estudos também não permite tirar conclusões sobre a sobrevivência dos implantes dentários a longo prazo.

Merheb et al. verificaram que existe uma relação entre a densidade óssea e a estabilidade primária dos implantes, uma vez que nos doentes com osteoporose a estabilidade primária é menor que no grupo de controlo. Segundo a literatura esta baixa estabilidade primária pode ser justificada pela baixa densidade óssea característica dos pacientes com osteoporose (Hernandez-Cortes et al., 2014), uma vez que quanto menos denso for o osso hospedeiro, menos contactos ósseos primários existirão, logo menor estabilidade primária o implante terá (Terheyden et al., 2012).

Os resultados deste estudo colocam em questão a viabilidade da aplicação do protocolo de carga imediata em doentes com osteoporose, uma vez que a estabilidade primária consiste num factor fundamental para o sucesso clínico deste protocolo (Yildiz et al., 2016).

Os autores referem ainda que os resultados foram independentes do comprimento e diâmetro dos implantes dentários utilizados.

Apesar de ainda não existirem estudos conclusivos que comprovem que a osteoporose afecta os maxilares da mesma maneira que afecta os restantes ossos, os estudos analisados no presente trabalho, apesar das suas limitações e heterogeneidade entre si, demonstram que a osteoporose não representa um factor de risco para a reabilitação com implantes dentários.

É importante destacar que recentemente sugeriu-se que a origem embrionária dos ossos maxilofaciais pode influenciar a sua resposta à osteoporose, uma vez que possuem uma origem distinta dos ossos dos membros: estes últimos têm origem na placa parietal da mesoderme lateral e os ossos maxilofaciais nas células da crista neural. Embora os mecanismos moleculares por detrás da morfogénese dos maxilares ainda não sejam bem compreendidos, sabe-se que são coordenados por uma variedade de genes e factores de transcrição. Portanto, sugere-se que os ossos dos membros e os ossos maxilofaciais, devido à sua origem embrionária diferente, demonstrem uma diferente expressão dos genes, resultando num comportamento e actividade celulares específicos,

o que pode explicar a razão pela qual os ossos maxilofaciais apresentam uma resposta diferente à osteoporose (Alghamdi & Jansen, 2013). Esta teoria pode ajudar a justificar as altas taxas de sobrevivência dos implantes dentários colocados nos doentes com osteoporose.

Relativamente à colocação de implantes dentários em doentes a realizar terapêutica com BFs (orais e IV), os dados dos diferentes estudos não encontram nenhuma correlação negativa entre esta terapêutica e a osteointegração.

Na meta-análise realizada por Ata-Ali et al. verificou-se que a terapêutica com BFs (orais e IV) não reduziu a taxa de sobrevivência dos implantes dentários. Apesar da taxa de sobrevivência do grupo de controlo (95,8%) ser inferior à do grupo de estudo (97,6%), estas diferenças não foram estatisticamente significativas. O maior número de implantes colocados no grupo de estudo (4562 implantes) em relação ao número colocado no grupo de controlo (3472 implantes) pode constituir uma justificação para esta diferença. Alguns estudos também referem que se observou uma maior taxa de insucesso na maxila. Contudo, seriam necessários mais dados para justificar estes resultados.

Como limitações desta meta-análise destaca-se o número reduzido de estudos analisados; reduzido número de participantes analisados na maioria dos estudos e curtos períodos de *follow-up*.

Em concordância com os dados do estudo anterior está a revisão da literatura realizada por Javed & Almas, uma vez que a maioria dos estudos não encontrou nenhuma correlação entre a terapêutica com BFs (orais e IV) e o insucesso dos implantes dentários. Somente 2 dos 12 estudos analisados evidenciaram tal correlação. Num dos estudos a terapêutica com BFs orais teve uma duração de 6 meses. Porém, a literatura refere que o risco de complicações associado ao uso de BFs orais é insignificante, principalmente quando a terapêutica tem uma duração inferior a 4 anos (AAOMS, 2014). Contudo, no estudo mencionado somente um participante era acompanhado, e como tal os resultados não podem ser generalizados. No outro estudo verificou-se que o grupo de estudo apresentou uma taxa de sobrevivência mais baixa (85%) em relação ao grupo de controlo (95%). A duração da terapêutica com os BFs orais (>3 anos) pode constituir uma justificação.

Salienta-se que os autores não referem os factores de exclusão utilizados na realização da revisão da literatura e não referem a presença, ou não, de outras variáveis que pudessem constituir um factor de risco para a sobrevivência dos implantes dentários. Tais dados poderiam ajudar a justificar estes resultados.

Os resultados obtidos na revisão literatura realizada por Chadha et al. vão de encontro aos resultados dos estudos anteriores, pois ambos os grupos apresentaram taxas de sobrevivência elevadas (apesar de se observar que a taxa de sobrevivência entre os diferentes grupos variou ligeiramente entre si).

Chadha et al. consideraram somente estudos nos quais os doentes se encontravam medicados com BFs orais, o que não se observou nos estudos anteriores.

Como limitações desta revisão salienta-se o maior número de participantes incluídos no grupo de controlo e respectivo número de implantes em relação ao grupo de estudo. Artigos que incluíssem pacientes com factores considerados prejudiciais para a osteointegração e, portanto, para a sobrevivência dos implantes dentários, não fizeram parte dos critérios de exclusão dos autores. Salienta-se também que os estudos analisados apresentavam uma baixa a moderada relevância científica, uma vez que consistiam em estudos retrospectivos e em estudos nos quais somente um participante era acompanhado.

Relativamente aos estudos que avaliam a ONM associada ao uso de BFs, os resultados não são consensuais.

No estudo realizado por De-Freitas et al. observou-se que todos os estudos analisados nos quais os doentes se encontravam a realizar terapêutica com BFs IV relataram casos de ONM. Já nos estudos onde os doentes que se encontravam medicados somente com BFs orais a incidência de casos de ONM foi mais baixa, tendo sido relatados casos em somente em 2 dos 10 estudos analisados. Contudo, é importante mencionar que os estudos não excluíram factores de risco para a ONM, nomeadamente hábitos tabágicos; diabetes e tratamento com radiação (radioterapia), o que pode ter contribuído para a ocorrência dos casos de ONM descritos nos estudos. Nos dois estudos onde se observou este efeito adverso em pacientes que se encontram somente medicados com BFs orais, verificou-se que a duração de terapêutica excedeu os 4 anos o que, segundo a literatura, aumenta o risco de desenvolver ONM (AAOMS,2014).

Na meta-análise realizada por Ata-Ali et al. não se reportaram quaisquer casos de ONM nos estudos analisados, independentemente da sua via de administração e duração da terapêutica. Estes dados entram em discórdia com o estudo de de-Freitas et al., no qual todos os estudos em que os BFs eram administrados por via IV reportaram casos de ONM. Porém, é importante frisar que na meta-análise realizada pelo primeiro autor citado, somente um estudo considerou a terapêutica com BFs IV, cujo tempo de *follow-up* foi muito curto (1 ano) e a amostra do grupo de controlo foi muito reduzida, sendo constituída somente por 12 participantes.

No estudo realizado por Mozzati et al. apesar de não se verificarem casos de ONM, reportou-se uma taxa de implantes perdidos de 1,3%, que foi justificada pelos factores de risco subjacentes aos doentes: diabetes; hábitos tabágicos e administração de corticosteróides. Mozzati et al. também tiveram em consideração que o número de implantes colocados na maxila (660 implantes) foi superior ao número de implantes colocados na mandíbula (607 implantes), o que pode ter igualmente contribuído para a perda dos implantes. É importante frisar que neste estudo não foram incluídos doentes a realizar terapêutica com BFs IV, e sabe-se que o risco de ONM é maior quando os BFs são administrados por esta via (AAOMS,2014).

III. CONCLUSÃO

Os implantes dentários são considerados uma alternativa de tratamento viável para substituir os dentes ausentes, o que faz com que sejam cada vez mais utilizados em reabilitações protéticas. O sucesso clínico depende da osteointegração que por sua vez é influenciada, entre outros factores, pela densidade óssea.

A osteoporose é uma doença do sistema esquelético caracterizada por uma diminuição da densidade óssea e redução da capacidade regenerativa do osso. Como tal, ao longo dos anos tem sido sugerido que esta doença possa afectar o osso dos maxilares e modificar a densidade, a formação e a cicatrização óssea de tal forma que a osteointegração fique comprometida. Contudo, ainda não existem estudos conclusivos que comprovem a existência de uma correlação entre a densidade óssea dos maxilares e a osteoporose.

Os estudos analisados concluem que a reabilitação oral com implantes dentários permanece uma opção de tratamento viável para os doentes com osteoporose. Porém, é necessário existir protocolos seguros e períodos de cicatrização mais longos. De facto, foi demonstrado que existe uma relação entre a densidade óssea e a estabilidade primária dos implantes dentários, e assim a estabilidade primária poderá ser menor nos pacientes com osteoporose.

Deste modo, no planeamento da reabilitação oral destes doentes o médico dentista deverá ter em consideração que a osteoporose não constitui uma contra-indicação para a colocação de implantes dentários. No entanto, deverá ter em conta que a menor densidade óssea poderá comprometer a estabilidade primária e, consequentemente, os protocolos de carga imediata.

O número de estudos que avaliam a correlação entre a osteoporose e a reabilitação oral com implantes dentários ainda são reduzidos. Salienta-se a necessidade de mais estudos com uma maior homogeneidade entre si, com um maior número de participantes e com um *follow-up* superior para ser possível tirar conclusões sobre a longevidade dos implantes dentários a longo prazo.

O número de pacientes com osteoporose medicados bifosfonatos está a aumentar, o que torna importante abordar a sua correlação com reabilitação com implantes dentários. Os estudos analisados, apesar das suas limitações e falta de

uniformidade, concluem que os bifosfonatos (orais ou intravenosos) não são prejudiciais para a osteointegração dos implantes dentários.

Em relação à osteonecrose dos maxilares associada ao uso destes fármacos consequente da cirurgia de colocação de implantes, a literatura científica consultada não é consensual. Alguns estudos relatam casos de osteonecrose dos maxilares (principalmente quando administrados por via intravenosa), enquanto noutros tal efeito adverso não se verifica. A grande heterogeneidade entre os diferentes estudos é apontada como a grande razão para esta discrepância de resultados.

Os médicos dentistas devem estar conscientes dos possíveis riscos que podem advir do tratamento de pacientes a realizar terapêutica com bifosfonatos. É importante analisar a história médica do doente e caso a terapia com bifosfonatos seja confirmada é importante saber a duração do tratamento e a via de administração.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abraham, C. M. (2014). A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *The Open Dentistry Journal*, 8, 50–55. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010050>
- Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., & Eriksson, A. R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1(1), 11–25.
- Alghamdi, H. S., & Jansen, J. A. (2013). Bone Regeneration Associated with Nontherapeutic and Therapeutic Surface Coatings for Dental Implants in Osteoporosis, 19(3). <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0400>
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. Retrieved from https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2017). *Oral and Craniomaxillofacial Implant Surgery*. Retrieved from https://www.aaoms.org/docs/practice_resources/clinical_resources/implant_surgery
- American Dental Association. (2016). Osteoporosis Medications: Osteonecrosis of the Jaw Antiresorptive. *Junio*, 1. Retrieved from <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/medicaid-and-medicare>
- Anil, S., Preethanath, R. S., Almoharib, H. S., Kamath, K. P., & Anand, P. S. (2013). Impact of Osteoporosis and Its Treatment on Oral Health, 346(5), 396–401.
- Aparicio, C., Eng, M., & Sennerby, L. (2002). Immediate / Early Loading of Dental Implants : a Report from the Sociedad Espanola de Implantes World Congress Consensus Meeting in Barcelona ,.
- Ata-Ali, J., Ata-Ali, F., Peñarrocha-Oltra, D., & Galindo-Moreno, P. (2016). What is

- the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 27(2), e38–e46. <https://doi.org/10.1111/clr.12526>
- Bandeira, L., & Bilezikian, J. P. (2017). Novel Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(1), 207–219. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.11.001>
- Bedrossian, E. (2011). Osseointegration: Rationale for Two-Stage versus One-Stage Protocols. In Bedrossian, E. (Ed.), *Implant treatment planning for the edentulous patient* (pp 5-8). Saint Louis, EUA: Mosby, Inc.
- Brånemark, R., Brånemark, P.-I., Rydevik, B., & Myers, R. R. (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*, 38(2), 1–4.
- Brasileiro, C. B., Chalub, L. L. F. H., Abreu, M. H. N. G., Barreiros, I. D., Amaral, T. M. P., Kakehasi, A. M., & Mesquita, R. A. (2017). Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, 12(1), 26. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0314-7>
- Brennan, R. M., Genco, R. J., Hovey, K. M., Trevisan, M., & Wactawski-Wende, J. (2007). Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*, 78(11), 2104–11. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070155>
- Brenza, H. L., & DeLuca, H. F. (2000). Regulation of 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -Hydroxylase Gene Expression by Parathyroid Hormone and 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 381(1), 143–152. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1970>
- Busenlechner, D., Fürhauser, R., Haas, R., Watzek, G., Mailath, G., & Pommer, B. (2014). Long-term implant success at the academy for oral implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 44(3), 102–108. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.3.102>
- Byrne, G. (2014). Implant–Tissue Interface Biology. In *Fundamentals of Implant Dentistry* (pp 23-28). Ames, EUA: John Wiley & Sons, Inc.

- Byrne, G. (2014). Introduction to Dental Implants. In *Fundamentals of Implant Dentistry* (pp 1-2). Ames, EUA: John Wiley & Sons, Inc
- Calciolari, E., Donos, N., Park, J. C., Petrie, A., & Mardas, N. (2016). A systematic review on the correlation between skeletal and jawbone mineral density in osteoporotic subjects. *Clinical Oral Implants Research*, 27(4), 433–442. <https://doi.org/10.1111/clr.12597>
- Casey, B. G. (2015). Osteoporosis - fragile bones, 21(1). <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
- Chadha, G. K., Ahmadi, A., Kumar, S., & Sedghizadeh, P. P. (2013). Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology*, 39(4), 510–520. <https://doi.org/10.1563/AID-JOI-D-11-00234>
- Chen, H., Liu, N., Xu, X., Qu, X., & Lu, E. (2013). Smoking, Radiotherapy, Diabetes and Osteoporosis as Risk Factors for Dental Implant Failure: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071955>
- Chow, L., Chow, T. W., Chai, J., & Mattheos, N. (2017). Bone stability around implants in elderly patients with reduced bone mineral density – a prospective study on mandibular overdentures. *Clinical Oral Implants Research*, 28(8), 966–973. <https://doi.org/10.1111/clr.12907>
- Christodoulou, C., & Cooper, C. (2015). What is Osteoporosis? *Postgrad Med J*, 79(November), 133–139. Disponível em <http://www.osteoporosis.ca/osteoporosis-and-you/what-is-osteoporosis> (acedido a 30 de Maio de 2017)
- Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., ... Vogt, T. M. (1995). Risk factors for hip fracture in white women s, 332(12), 767–773.
- Danielson, L., & Zamulko, A. (2015). Osteoporosis: A Review. *South Dakota Medicine*, 68(11), 503
- Das, S., & Crockett, J. C. (2013). Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 435–448.

<https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504>

de-Freitas, N.-R., Lima, L.-B., de-Moura, M.-B., Veloso-Guedes, C.-C.-F., Simamoto-Júnior, P.-C., & de-Magalhães, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 21(5), e644-51. <https://doi.org/10.4317/medoral.20920>

Devlin, H. (2012). Identification of the Risk for Osteoporosis in Dental Patients. *Dental Clinics of North America*, 56(4), 847–861. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.07.010>

Diego, R. G., Mang-de, R., & Cutando-, A. (2014). Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: Update, 19(5), 483–489. <https://doi.org/10.4317/medoral.19565>

Direção-Geral da Saúde. Orientação Técnica para a utilização da absorpsiometria radiológica de dupla energia (DEXA). (2008). Circular informativa nº 12/DSCS/DPCD/DSQC actualizada em 01/04/2008

Direção-Geral da Saúde. Prescrição da Osteodensitometria na Osteoporose do Adulto. (2010). Norma nº 001/2010 actualizada em 30/09/2010

Direção-Geral da Saúde. Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusia. (2011). Norma nº 027/2011 actualizada em 29/09/2011

Drake, M. T., Clarke, B. L., & Lewiecki, E. M. (2015). The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics*, 37(8), 1837–1850. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.06.006>

Edwards, B. J., & Migliorati, C. a. (2008). Osteoporosis and its implications for dental patients. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 139(5), 545-552-626. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.2011.00603.x>

Esfahanizadeh, N., Davaie, S., Rokn, A. R., Daneshparvar, H. R., Bayat, N., Khondi, N., ... Ghandi, M. (2013). Correlation between bone mineral density of jaws and skeletal sites in an Iranian population using dual X-ray energy absorptiometry. *Dental Research Journal*, 10(4), 460–466. Disponível em <http://europepmc.org/abstract/MED/24130580%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih>

- .gov/articlerender.fcgi?tool=EBI&pubmedid=24130580%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=EBI&pubmedid=24130580&action=stream&blobtype=pdf%5Cnhttp://europepmc.org/a
- Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*, 106(1), 527–551. <https://doi.org/10.1046/j.0909-8836..t01-2-.x>
- Essig, G. F. (2016). *Parathyroid Physiology*. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/874690-overview> (acedido a 22 de Outubro de 2017)
- Famili, P., Cauley, J., Suzuki, J. B., & Weyant, R. (2005). Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *Journal of Periodontology*, 76(1), 11–5. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.11>
- Famili, P., & Zavoral, J. M. (2015). Low Skeletal Bone Mineral Density Does Not Affect Dental Implants. *Journal of Oral Implantology*, 41(5), 550–553. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-13-00282>
- Food and Drug Administration (2015). Highlights of Prescribing Information. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015
- Fernández Ayora, A., Herion, F., Rompen, E., Reginster, J. Y., Magremanne, M., & Lambert, F. (2015). Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 190–195. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12322>
- Gaetti-jardim, E. C., & Santiago-junior, J. F. (2011). Dental Implants in Patients With Osteoporosis : A Clinical Reality ?, 22(3), 1111–1113. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182108ec9>
- Garnero, P. (2017). The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Molecular Diagnosis & Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0272-1>
- Gaviria, L., Salcido, J. P., Guda, T., & Ong, J. L. (2014). Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*,

40(2), 50. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.2.50>

- Giro, G., Chambrone, L., Goldstein, A., Rodrigues, J. A., Zenóbio, E., Feres, M., ... Shibli, J. A. (2015). Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*, 6(2), 311–5. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.311>
- Gulsahi, A., Paksoy, C. S., Ozden, S., Kucuk, N. O., Cebeci, A. R. I., & Genc, Y. (2010). Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofacial Radiology*, 39(5), 284–289. <https://doi.org/10.1259/dmfr/20522657>
- Han, C., Mangano, Ñ. F., Mortellaro, C., & Park, K. (2016). Immediate Loading of Tapered Implants Placed in Postextraction Sockets and Healed Sites, 27(5), 1220–1227. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002756>
- He, J., Zhao, B., Deng, C., Shang, D., & Zhang, C. (2015). Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 30(2), 360–371. <https://doi.org/10.11607/jomi.3580>
- Heinemann, F., Hasan, I., Bourauel, C., Biffar, R., & Mundt, T. (2015). Bone stability around dental implants: Treatment related factors. *Annals of Anatomy*, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.02.004>
- Hernandez-Cortes, P., Monje, A., Galindo-Moreno, P., Catena, A., Ortega-Oller, I., Salas-Perez, J., ... O'Valle, F. (2014). An ex vivo model in human femoral heads for histopathological study and resonance frequency analysis of dental implant primary stability. *Biomed Res Int*, 2014, 535929. <https://doi.org/10.1155/2014/535929>
- Hsu, E., & Nanes, M. (2017). Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, 1–7. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000368>
- Insua, A., Monje, A., Wang, H. L., & Miron, R. J. (2017). Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060>

- International Osteoporosis Foundation (2017). Osteoporosis & Musculoskeletal Disorders - Osteoporosis - Who's at Risk?. Disponível em <https://www.iofbonehealth.org/fixed-risk-factors> (acedido a 1 de Junho de 2017)
- Jacobsen, C., Metzler, P., & Rössle, M. (2013). Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations, 167–175. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0708-2>
- Javed, F., & Almas, K. (2010). Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *Journal of Periodontology*, 81(4), 479–484. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090587>
- Johnson, R. B., Gilbert, J. A., Cooper, R. C., Dai, X., Newton, B. I., Tracy, R. R., ... Streckfus, C. F. (1997). Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep. *J Periodontol*, 68(9), 864–871. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.9.864>
- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 24(1), 23–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
- Kanis, J. A., Odén, A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Wahl, D. A., & Cooper, C. (2012). A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporosis International*, 23(9), 2239–2256. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>
- Karimbux, N. e Weber, H. (2017). Examination and Diagnosis. In Karimbux, N. e Weber, H. (Eds), *Clinical cases in implant dentistry* (pp. 17-22). Ames, EUA: John Wiley & Sons, Inc.
- Karthik, K., Sivakumar, Sivaraj, & Thangaswamy, V. (2013). Evaluation of implant success: A review of past and present concepts. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5(5), 117. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113310>
- Lawrence, B. (1993). Evidence for Two Distinct Syndromes of Involutional Osteoporosis, 75(6), 899–901.
- Li, B., Ling Chau, J. F., Wang, X., & Leong, W. F. (2011). Bisphosphonates, specific

- inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(5), 1229–1242. <https://doi.org/10.1002/jcb.23049>
- Lindh, C., Oliveira, G. H. C., Leles, C. R., do Carmo Matias Freire, M., & Ribeiro-Rotta, R. F. (2014). Bone quality assessment in routine dental implant treatment among Brazilian and Swedish specialists. *Clinical Oral Implants Research*, 25(9), 1004–1009. <https://doi.org/10.1111/clr.12221>
- Lindhe, J., Karring, T. e Araitjo, M. (2003). Anatomy of Periodontium. In Lindhe, J., Karring, T. e Lang, N. P. (Eds.), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (pp 27-23). Oxford, Reino Unido: Blackwell Munksgaard
- Lorentzon, M., & Cummings, S. R. (2015). Osteoporosis : the evolution of a diagnosis. <https://doi.org/10.1111/joim.12369>
- Luongo, G., Lenzi, C., Raes, F., Eccellente, T., Ortolani, M., & Mangano, C. (2014). Immediate functional loading of single implants: a 1-year interim report of a 5-year prospective multicentre study. *European Journal of Oral Implantology*, 7(2), 187–99
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (aredia) and Zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
- Medeiros, F. C. F. L. De, Kudo, G. A. H., Leme, B. G., Saraiva, P. P., & Verri, F. R. (2017). Dental implants in patients with osteoporosis : a systematic review with meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.021>
- Mellado-Valero, A., Ferrer-García, J. C., Calvo-Catalá, J., & Labaig-Rueda, C. (2010). Implant treatment in patients with osteoporosis. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 15(1). <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e52>
- Merheb, J., Temmerman, A., Rasmusson, L., Kübler, A., Thor, A., & Quirynen, M. (2016). Influence of Skeletal and Local Bone Density on Dental Implant Stability in Patients with Osteoporosis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(2), 253–260. <https://doi.org/10.1111/cid.12290>

- Misch, C. E. (2005). Bone Density: A Key Determinant for Clinical Success. In Misch, C. E. (Ed.), *Dental Implants Prosthetics* (pp 130-135). Saint Louis, EUA: Mosby, Inc.
- Misch, C. E. (2005). Generic Root Form Component Terminology. In Misch, C. E. (Ed.), *Dental Implants Prosthetics* (pp 32-33). Saint Louis, EUA: Mosby, Inc.
- Mozzati, M., Arata, Ã. V., Giacomello, M., Fabbro, D., Gallesio, G., Mortellaro, Ã. C., & Bergamasco, L. (2015). Failure Risk Estimates After Dental Implants Placement Associated With Plasma Rich in Growth Factor-Endoret in Osteoporotic Women Under Bisphosphonate Therapy, 26(3), 749–755. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001535>
- National Institute of Health (2015). Osteoporosis Overview. Disponível em <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/overview> (acedido a 17 de Junho de 2017)
- National Osteoporosis Foundation (2017). Risk Assessment (FRAX). Disponível em <https://www.nof.org/patients/diagnosis-information/risk-assessment-frax> (acedido a 5 de Agosto de 2017)
- Neiva, R. F., Wang, H. e Geng, J. (2008). Introduction to Implant Dentistry. In Geng, J., Yan, W. e Xu, W. (Eds.), *Application of the Finite Element Method in Implant Dentistry* (pp 42-46). Heidelberg, Alemanha: Springer
- Oliveira, P. S., Shibli, J. A., Rodrigues, A., & Jamil, A. (2014). Influence of osteoporosis on the osteocyte density of human mandibular bone samples: a controlled histological human study, 2014–2017. <https://doi.org/10.1111/clr.12538>
- Otomo-Corgel, J. (2012). Osteoporosis and osteopenia: Implications for periodontal and implant therapy. *Periodontology* 2000, 59(1), 111–139. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00435.x>
- Papaioannou, A., Morin, S., Cheung, A. M., Atkinson, S., Brown, J. P., Feldman, S., ... Leslie, W. D. (2010). 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *Cmaj*, 182(17), 1864–1873. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100771>

- Ralston, S. H., & Fraser, J. (2015). Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner*, 259(1788), 15.
- Repovich, W. P., Hamdy, R. M., Hudgins, L. M., & Moore, S. M. (2017). Osteoporosis. *Magill'S Medical Guide (Online Edition)*
- Ribeiro-Rotta, R. F., de Oliveira, R. C. G., Dias, D. R., Lindh, C., & Leles, C. R. (2014). Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites part 2: Correlation with bone classification and primary stability. *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), 47–54. <https://doi.org/10.1111/clr.12046>
- Rios, H. F. e Giannobile, W. V. (2012). Principles of bone biology and regeneration. In Sonick, M. e Hwang, D. (Eds.), *Implant Site Development* (pp 1-8). Ames, EUA: John Wiley & Sons, Inc.
- Rizzoli, R. (2017). Bone: Towards a better management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.141>
- Rose, L. F. e Mealey, B. L. (2010). Implant complications associated with systemic disorders and medications. In Froum, S. J. (Ed.), *Dental Implant Complications: etiology, prevention, and treatment* (pp. 12-13). West Sussex, Reino Unido: Blackwell Publishing
- Rosenberg, A. E. (2010). Ossos, articulações e tumores de tecido mole. In Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. e Aster, J. C. (Eds.), *Patologia: Bases patológicas das doenças* (pp 1215-1223). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier
- Sakka, S. (2012). Factors associated with early and late failure of dental implants. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 3(4), 258–61. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00162.x>
- Sarinho, C., Pinho, M., & Melo, P. (2017). Doença óssea induzida pelos glicocorticóides: mecanismos e importância na prática pediátrica, 35(2), 207-215. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00007>
- Schweser, K. M., & Crist, B. D. (2017). Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 1. <https://doi.org/10.1007/s12178-017-9410-y>

- Sethi, A., Kaus, T. (2017). Immediate Replacement of Single Teeth With Immediately Loaded Implants :, 30–36. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000512>
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., ... Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>
- Springe, B., Slaidina, A., Soboleva, U., & Lejnieks, A. (2014). Bone Mineral Density and Mandibular Residual Ridge Resorption. *The International Journal of Prosthodontics*, 27(3), 270–276. <https://doi.org/10.11607/ijp.3283>
- Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergård, M., & Compston, J. (2013). Osteoporosis in the European Union : a compendium of country-specific reports. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>
- Tabatabaei-Malazy, O., Salari, P., Khashayar, P., & Larijani, B. (2017). New horizons in treatment of osteoporosis, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0167-z>
- Temmerman, A., Rasmusson, L., Kübler, A., Thor, A., & Quirynen, M. (2015). An open, prospective, non-randomized, controlled, multicentre study to evaluate the clinical outcome of implant treatment in women over 60 years of age with osteoporosis/osteopenia: 1-year results. *Clinical Oral Implants Research*, 95–102. <https://doi.org/10.1111/clr.12766>
- Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., & Stadlinger, B. (2012). Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1127–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x>
- Todisco, M., & Trisi, P. (2005). Bone mineral density and bone histomorphometry are statistically related. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20(6), 898–904. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392347>
- Tsolaki, I. N., Madianos, P. N., & Vrotsos, J. A. (2009). Outcomes of Dental Implants in Osteoporotic Patients . A Literature Review, 18, 309–323. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2008.00433.x>
- von Wilmsowsky, C., Moest, T., Nkenke, E., Stelzle, F., & Schlegel, K. A. ndreas.

- (2014). Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(3), 243–257. <https://doi.org/10.1007/s10006-013-0398-1>
- Wolff, I., Croonenborg, J. J. Van, Kemper, H. C. G., Kostense, P. J., & Twisk, J. W. R. (1999). The Effect of Exercise Training Programs on Bone Mass: A Meta-analysis of Published Controlled Trials in Pre- and Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*, 9, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s001980050109>
- Yildiz, P., Zortuk, M., Kiliç, E., & Dinçel, M. (2016). Clinical Outcomes After Immediate and Late Implant Loading for a Single Missing Tooth in the Anterior Maxilla. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000397>
- Zahid, T. M., Wang, B.-Y., & Cohen, R. E. (2011). Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *The Journal of Oral Implantology*, 37, 335–346. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00114>